

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Département de chimie organique,
laboratoire interdisciplinaire de
cristallographie aux rayons X

FACULTÉ DES SCIENCES

Professeur Raymond Gerdil

Études cristallographiques et conformationnelles de muscs macrocycliques

Structures moléculaires de la muscone et des
cis- et trans-civettones

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences des l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention chimique

par

Gérald BERNARDINELLI

de

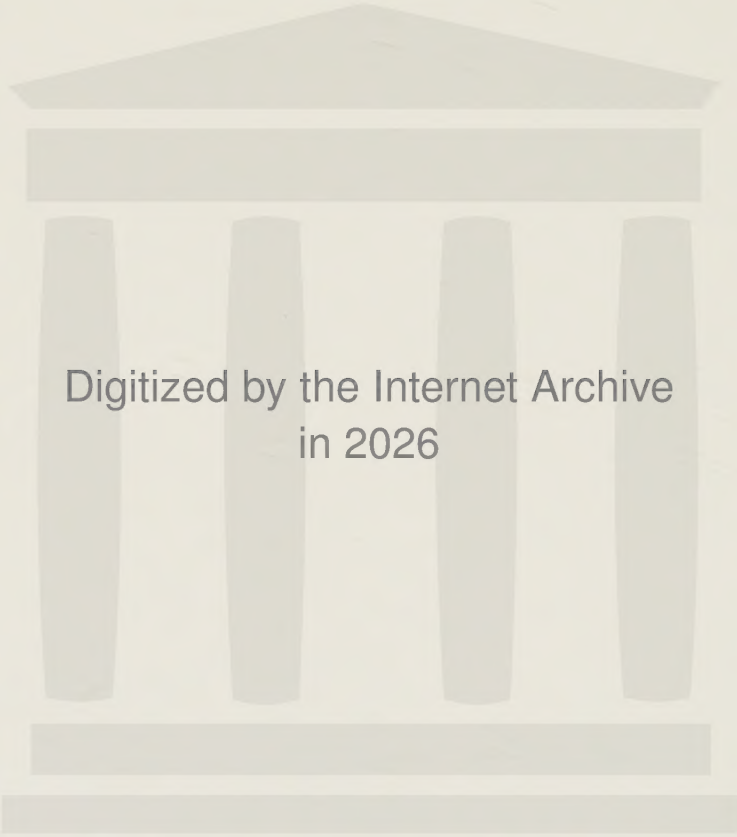
GENÈVE

Thèse N° 1843

ZURICH

Juris Druck + Verlag AG

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DES SCIENCES

Département de chimie organique,
laboratoire interdisciplinaire de
cristallographie aux rayons X

Professeur Raymond Gerdil

Études cristallographiques et conformationnelles de muscs macrocycliques

Structures moléculaires de la muscone et des
cis- et trans-civettones

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention chimique

par

Gérald BERNARDINELLI

de

GENÈVE

Thèse N° 1843



ZÜRICH

Juris Druck + Verlag AG

1977

La faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs ~~du professeur~~ R. GERDIL, professeur
extraordinaire et directeur de thèse, E. PARTHE, professeur
ordinaire (Cristallographie structurale) et J.D. DUNITZ,
professeur (E.P.F. Zürich)

autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les
propositions qui y sont énoncées.

GENÈVE, le 19 octobre 19 77

Le Doyen :

Thèse ---1843---

B. Levrat

Bernard LEVRAT



Je suis très reconnaissant au professeur Raymond Gerdil de m'avoir accueilli dans son groupe de recherches du Département de Chimie Organique de l'Université de Genève et de m'avoir toujours témoigné sa confiance.

Que Messieurs les professeurs Jack D.Dunitz et Erwin Parthé trouvent ici l'expression de ma reconnaissance pour leur participation au jury de thèse.

Mes remerciements vont également à la maison Firmenich pour son dévouement et son application à l'obtention et la purification des substances étudiées dans ce travail.

Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance aux docteurs Howard D.Flack, Albert Dunand, Jacques Allemand et Jean-Jacques Combremont pour toutes les discussions qu'ils m'ont accordées et pour les nombreux conseils qu'ils m'ont prodigués.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION	1
--------------	---

CHAPITRE 1 :

RAPPEL THEORIQUE - DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES MOLECULES

1.1	Introduction	2
1.2	La diffraction des rayons X	2
	Remarque concernant les facteurs de température	3
	Facteur de structure calculé et problème des phases	4
	Validité du modèle	5
1.3	L'analyse conformationnelle	5
	Elongation et compression d'une liaison (stretching)	5
	Déformation des angles de valence (bending)	6
	Torsion d'une liaison	6
	Interactions entre atomes non liés	6
	Energie conformationnelle	7
1.4	L'analyse de l'empilement moléculaire	7
	Formulation de l'énergie de répulsion dans le programme PCK5	8
	Paramètres de potentiel utilisés dans cette étude	9

CHAPITRE 2 :

STRUCTURE MOLECULAIRE ET ODEUR

2.1	Origines et fonctions des muscs macrocycliques	10
2.2	Bref historique	11
2.3	Stéreochimie et système olfactif	12
2.4	Critères structuraux liés à l'odeur de musc	13

CHAPITRE 3 :

STRUCTURES CRISTALLINES DES MUSCS MACROCYCLIQUES

3.1	Introduction	15
-----	--------------	----

3.2	Multiplicité de conformation des macrocycles et phénomènes de désordre	15
3.3	Cas de la civettone	16
	Partie expérimentale	17
	Statistiques et essais de résolution par les méthodes directes	18
	Optimisation de géométrie et calculs d'empilement	20
	Exploitation des résultats de l'analyse d'empilement du modèle	21
	<u>Cis</u> -civettone / nouvelle collection	22
	Corrélation entre F_o et F_c et estimation des phases	23
	Validité de la méthode	24
	Résultats	25
	Hypothèse de la phase plastique	28
	Conclusions	31
3.4	Cas de l'exaltolide	33
	Comportement en fonction de la température	34
	Ambiguïté dans le choix du groupe d'espace	34
	Collection des intensités et statistique de Wilson	35
	Vérification de l'hypothèse monoclinique par optimisation de l'empilement	35
3.5	Cas de la muscone	37
3.6	Généralisation sur le mode d'empilement des muscs macrocycliques à 15, 16 et 17 chaînons	38

CHAPITRE 4 :

STRUCTURES CRISTALLINES ET MOLECULAIRES DES MUSCS MACROCYCLIQUES DERIVES

4.1	Choix des dérivés	41
4.2	Implications cristallographiques dues à la conformation particulière du substituant DNPH	41
4.3	Polymorphisme du dérivé DNPH de la <u>cis</u> -civettone	44
4.4	Structure cristalline et moléculaire du dérivé DNPH de la <u>cis</u> -civettone recristallisé dans l'acétone (DNPHCC-a)	46
	Partie expérimentale	46
	Résolution de la structure	46
	Résultats	48

Géométrie moléculaire	55
Convention pour la notation condensée des macrocycles	57
Empilement moléculaire	57
4.5 Structure cristalline et moléculaire du dérivé DNPH de la <u>cis</u> -civettone recristallisée dans l'acétonitrile (DNPHCC- β)	58
Partie expérimentale	58
Résolution de la structure	58
Résultats	63
Géométrie moléculaire et conformation du macrocycle comparativement à la forme α	70
Empilement moléculaire	71
4.6 Structure cristalline et moléculaire du dérivé DNPH de la <u>trans</u> -civettone (DNPHTC)	72
Partie expérimentale	72
Résolution de la structure	72
Résultats	73
Conformation du macrocycle	80
Empilement moléculaire	81
4.7 Comparaisons de conformations des formes <u>cis</u> et <u>trans</u> des dérivés de la civettone	82
4.8 Analyse configurationnelle des groupes DNPH	85
Noyau aromatique	85
Groupements nitro	87
Groupement hydrazo	87
4.9 Structure cristalline et moléculaire du dérivé DNPH de la muscone (DNPHM)	
Partie expérimentale	88
Résolution de la structure	89
Description du désordre	93
Validité du modèle désordonné	94
Résultats et discussion	95

CHAPITRE 5 :

CALCULS CONFORMATIONNELS DES MUSCS MACROCYCLIQUES ETUDIES

5.1 Introduction	102
------------------	-----

5.2	Description de la méthode et hypothèses de travail	102
5.3	Résultats: a) Géométrie moléculaire	104
	b) Distribution des énergies de contraintes partielles	106

<u>CONCLUSIONS</u>	109
--------------------	-----

ANNEXES :

Annexe I : Paramètres cristallographiques et conditions de mesure

Ia)	<u>Cis</u> -civettone (collection à -50°C)	113
Ib)	<u>Cis</u> -civettone (collection à -120°C)	114
Ic)	Exaltolide	115
Id)	Muscone	116
Ie)	DNP HCC - α et β	117
If)	DNP HTC	118
Ig)	DNP HM	119

<u>Annexe II : Rappel et application au groupe d'espace $I4_1$ de quelques notions relatives aux méthodes directes</u>	120
---	-----

<u>Annexe III : Insertion des muscs macrocycliques étudiés dans la cavité proposée par Amoore comme site récepteur</u>	122
--	-----

<u>Annexe IV : Conditions et données cristallographiques générales</u>	124
--	-----

<u>REFERENCES</u>	126
-------------------	-----

INTRODUCTION :

Les molécules macrocycliques (nombre de chaînons ≥ 13) présentent un intérêt certain en raison de leur flexibilité qui implique qu'elles peuvent adopter plusieurs conformations d'énergies voisines. Parmi cette famille de molécules, la classe des muscs ajoute un intérêt physiologique à l'étude structurale proprement dite.

Dans la série des muscs macrocycliques, la muscone (cycle à 15) et la civettone (cycle à 17) ont fait l'objet d'une recherche intensive [8 à 12] depuis plus de 50 ans. Ces deux substances (actuellement synthétisables) sont des cétones macrocycliques provenant de sécrétions animales et occupent une place importante en parfumerie. L'étude de leurs conformations présente un intérêt capital dans deux domaines :

- a) Les implications stéréochimiques liées au phénomène olfactif (tentatives de prédiction de la stéréochimie du site récepteur responsable de l'odeur de musc).
- b) L'analyse conformationnelle des macrocycles à nombre impair de carbones.

Ce deuxième domaine d'investigations a été approché d'une manière qualitative par Dale [17 ; 18] qui a montré que les macrocycles à nombre impair de carbones sont plus contraints que leurs homologues pairs et sont caractérisés par plusieurs conformations privilégiées. Si l'on possède une relativement bonne connaissance des cycles de taille moyenne [20], on ne dispose, à notre connaissance, d'aucune information sur les structures cristallines des cycles impairs au dessus de C_{13} [66] .

Nous avons essentiellement envisagé dans ce travail, l'étude structurale de la muscone et de la civettone dans leur phase solide par la diffraction des rayons X. Il s'est avéré que ces molécules sont caractérisées par des structures cristallines désordonnées (phases plastiques) pour lesquelles aucun détail structural n'a pu être obtenu. Nous avons donc dû avoir recours à des dérivés (2,4-dinitrophénylhydrazones) afin de mener à bien l'analyse conformationnelle de ces macrocycles.

CHAPITRE 1 :

RAPPEL THEORIQUE - DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES MOLECULES

INTRODUCTION

La connaissance de la structure des molécules est essentielle pour le chimiste. Elle lui permet d'expliquer les différentes propriétés de comportement chimique, physique ou physiologique des entités complexes que sont les molécules.

Deux voies essentielles nous sont offertes quant à l'acquisition de données structurales :

- L'observation spectroscopique, qui permet la détermination totale (micro-ondes, diffraction des électrons, diffraction des rayons X) ou partielle (Raman, UV, RPE, RMN etc...) de la géométrie moléculaire.
- Les calculs théoriques faisant appel à la mécanique quantique ou la mécanique moléculaire pour tenter de déterminer, à priori, la géométrie préférentielle (d'énergie minimum) d'une molécule donnée.

Nous rappellerons dans ce chapitre les notions de base concernant une méthode de détermination exacte : la diffraction des rayons X, et deux types de calculs théoriques liés à la mécanique moléculaire : l'analyse conformationnelle et l'analyse de l'empilement moléculaire.

LA DIFFRACTION DES RAYONS X

L'interaction d'un rayonnement X, de longueur d'onde donnée, avec un arrangement triplement périodique d'atomes (cas d'un monocristal) donne lieu à des phénomènes de diffraction. Ces phénomènes sont discrets et l'intensité de chaque faisceau diffracté, I_{hkl} , est fonction de l'arrangement des centres de diffraction, c'est-à-dire de la position des atomes au sein de la maille. L'amplitude et la phase d'une réflexion hkl sont représentées par un nombre complexe appelé facteur de structure $F_o(hkl)$. Ce dernier sera, lors de la résolution, comparé à un facteur de structure calculé, $F_c(hkl)$, à partir d'un modèle

hypothétique qui sera amélioré au cours d'étapes successives par minimisation de la fonction suivante :

$$\sum_{hkl} \omega (|F_o| - |F_c|)^2 \quad 1.1$$

où ω est le poids attribué à une réflexion(en général, ω est fonction de l'écart type de $F_o(hkl)$)

Chaque intensité mesurée doit être corrigée pour les phénomènes de Lorentz et de polarisation [6 7]:

$$\text{- Facteur de Lorentz} \quad L = 1/\sin 2\theta \quad 1.2$$

$$\text{- Facteur de polarisation} \quad P = (\cos^2 \alpha + \cos^2 2\theta) / (1 + \cos^2 2\theta) \quad 1.3$$

où θ = angle de Bragg d'une réflexion hkl donnée

α = angle de Bragg du monochromateur

Ainsi, le facteur de structure observé pourra s'exprimer par:

$$|F_o|_{hkl} = \sqrt{\frac{I_{hkl}}{L P}} \quad 1.4$$

Les intensités observées sur un diffractomètre étant fondées sur une échelle arbitraire, il sera nécessaire de leur appliquer un facteur d'échelle k. La statistique de Wilson [1] permet, en première approximation d'évaluer ce facteur d'échelle et d'obtenir un facteur d'agitation thermique isotrope moyen pour le contenu de la maille.

Les variables soumises à l'affinement par moindres carrés du modèle sont: le facteur d'échelle k, les positions x_n, y_n, z_n de chacun des n atomes de l'unité asymétrique et les facteurs de température isotropes U_n ou anisotropes $U_{ij,n}$ de ces atomes.

Remarque concernant les facteurs de température

La vibration thermique d'un atome dans l'édifice cristallin modifie sa contribution à l'amplitude du facteur de structure. En effet, l'intensité réelle I d'un faisceau diffracté est associée à l'intensité I_o d'un atome supposé immobile par la relation de Debye:

$$I = I_o \exp(-2B \sin^2 \theta / \lambda^2) \quad \text{où } B = 8 \pi^2 U \quad 1.5$$

U représente le déplacement quadratique moyen de la vibration. C'est un scalaire lorsque le déplacement est isotrope et un tenseur symétrique d'ordre 2 (noté U_{ij}) si les vibrations obéissent à un mode harmonique anisotrope.

Les facteurs de température anisotropes appliqués aux facteurs de diffusion atomiques s'expriment comme suit :

$$T = \exp \left\{ -2\pi^2 (U_{11}h^2a^{*2} + \dots + 2U_{23}klb^*c^*) \right\} \quad 1.6$$

Facteur de structure calculé et problème des phases

Le facteur de structure associé à chaque vecteur $\underline{H}$ du réseau réciproque défini par les indices de Miller (hkl) est exprimé par :

$$F_c(hkl) = \sum_n f_n \cdot \exp(2\pi i (hx_n + ky_n + lz_n)) \quad 1.7$$

ou plus explicitement :

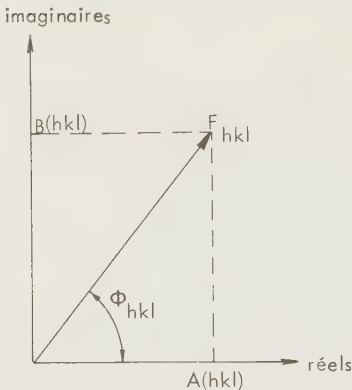
$$F_c(hkl) = \underbrace{\sum_n f_n \cdot \cos 2\pi (hx_n + ky_n + lz_n)}_{A(hkl)} + i \underbrace{\sum_n f_n \cdot \sin 2\pi (hx_n + ky_n + lz_n)}_{B(hkl)} \quad 1.8$$

f_n est le facteur de diffusion atomique pouvant être dérivé de la fonction d'onde de l'atome n considéré comme sphérique et isolé. Dans notre travail, ces facteurs proviennent de Stewart & coll. [2] pour l'hydrogène et d'un calcul Hartree Fock par Cromer & Mann [3] pour C, O et N.

Le problème majeur en cristallographie est la détermination de l'angle de phase Φ . En effet: l'intensité d'une réflexion hkl (accessible par la mesure) est proportionnelle au carré du facteur de structure. Ceci implique que seule la valeur absolue $|F_{hkl}|$ est connue mais pas la valeur de la phase associée. Il faudra donc trouver F_{hkl} tel que :

$$F_{hkl} = |F_{hkl}| \exp(i\Phi_{hkl}) \quad 1.9$$

Dans le cas d'une structure centrosymétrique, les facteurs de structure seront purement réels. Φ sera donc égal à 0 ou 180° et F_{hkl} connu au signe près.



Validité du modèle

La validité du modèle proposé est définie par un facteur R appelé facteur de confiance :

$$R = \frac{\sum_{hkl} \left| |F_o| - |F_c| \right|}{\sum_{hkl} |F_o|} \quad 1.10$$

Une valeur pondérée du facteur de confiance peut également être utile et elle est définie comme suit :

$$R = \frac{(\sum \omega \Delta F^2)^{1/2}}{(\sum \omega F_o^2)^{1/2}} \quad 1.11$$

où ω est le poids attribué à chaque réflexion.

L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE

Ce type d'analyse se propose de déterminer la conformation optimale d'une molécule afin que son énergie soit minimum. Cette méthode, appelée également "mécanique moléculaire", traite l'analyse des champs de forces régissant un système moléculaire. Les calculs y relatifs sont fondés sur les lois de la mécanique classique et font intervenir des paramètres de nature empirique ou semi-empirique. Les énergies de contrainte sont exprimées par des fonctions de potentiel rendant compte des déformations moléculaires et des interactions entre atomes non liés. Nous définirons ici les différents types de déformations envisagés ainsi que le cas général des interactions entre atomes non liés. Cette approche ne permet pas d'exprimer l'énergie totale ou absolue d'un système moléculaire mais conduira à l'obtention de quantités relatives. Néanmoins, elle permet d'envisager, pour un coût minimum, des systèmes complexes que les traitements fondés sur la mécanique quantique, même simplifiés, ne sauraient résoudre.

Elongation et compression d'une liaison (stretching)

L'énergie requise pour la déformation d'une liaison considérée comme un oscillateur harmonique peut s'exprimer par :

$$E_l = 1/2 k_l (l - l_o)^2 \quad 1.12$$

k_l étant la constante de force de la liaison (pouvant être déduite des spectres de vibration de valence) et $l - l_o$ la déformation de la liaison idéale l_o . Pour une molécule, l'énergie totale due à la déformation des liaisons sera:

$$E_l^{\dagger} = \sum_{\text{liaisons}} 1/2 k_l (l - l_o)^2 \quad 1.13$$

Déformation des angles de valence (bending)

Ce type de déformation, appelé aussi contrainte de Baeyer, obéit également à une loi harmonique de même nature que 1.13 :

$$E_a^{\dagger} = \sum_{\text{angles}} 1/2 k_a (\theta - \theta_o)^2 \quad 1.14$$

k_a peut également être obtenu par spectroscopie et θ_o représente la valeur idéale de l'angle de valence envisagé.

Torsion d'une liaison

Cette déformation, appelée également contrainte de Pitzer, est significative de l'aptitude d'une liaison à la libre rotation. L'énergie requise pour une telle contrainte peut s'exprimer par :

$$E_t^{\dagger} = \sum_{\text{torsions}} 1/2 k_t (1 \pm \cos n \varphi) \quad 1.15$$

φ est la variation d'angle dièdre impliquée dans la rotation et n le nombre de fois où une conformation donnée se reproduit pour une révolution complète autour de la liaison (pour les composés aliphatiques par exemple, $n = 3$). k_t est appelé "barrière de torsion" et vaut par exemple 3 kcal/mole pour l'éthane.

Interactions entre atomes non liés

Ces interactions s'appliquent à des phénomènes intra ou intermoléculaires. Dans le cas de l'analyse conformationnelle, nous ne nous intéresserons qu'aux contributions intramoléculaires. D'une manière générale, l'énergie d'interaction entre atomes non liés peut être exprimées en fonction de la répulsion et de l'attraction par la relation :

$$E_{nl}^{\dagger} = \sum_{\text{atomes}} -A/r^6 + B/r^{12} \quad 1.16$$

où les r sont toutes les distances entre paires d'atomes non liés.

Energie conformationnelle

La somme de toutes les énergies de contrainte est appelée énergie conformationnelle. Celle-ci sera minimum pour une ou plusieurs conformations privilégiées caractérisées par les paramètres géométriques l , θ , φ , r auxquels nous nous sommes limité dans ce travail.

$$E = E_l^{\dagger} + E_a^{\dagger} + E_t^{\dagger} + E_{nl}^{\dagger} \quad 1.17$$

L'application d'une telle méthode à des systèmes moléculaires complexes a été rendue possible grâce au développement des techniques informatiques. Le point critique de cette approche réside dans la paramétrisation des constantes de forces. Ces dernières sont bien connues actuellement pour des systèmes hydrocarbonés mais restent lacunaires pour les molécules hétéroatomiques.

L'ANALYSE DE L'EMPILEMENT MOLECULAIRE

La formulation des interactions intermoléculaires dépend essentiellement de deux types de forces. Les unes attractives, dues aux forces de dispersion de London, les autres répulsives correspondant aux forces dites de Van der Waals. Ces dernières proviennent de l'interpénétration des nuages électroniques et n'interviennent qu'à courte distance. Ainsi, l'énergie potentielle résultant de l'interaction mutuelle d'une paire de molécules atteint un minimum où les forces attractives et répulsives s'équilibrent. L'équation 1.16 est une possibilité d'interprétation de ces phénomènes. Le terme en B/r^{12} (Lennard-Jones) est souvent exprimé sous une forme exponentielle : $B \exp(-C \cdot r)$ (Buckingham) où le coefficient C est à évaluer par ajustement sur des structures cristallines connues.

L'évaluation précise des forces intermoléculaires fait intervenir d'autres types d'interactions: électrostatiques (moments dipolaires ou quadrupolaires), de résonance, d'induction ou d'association (liaisons hydrogène). Dans la structure cristalline, ces interactions régissent des propriétés telles que : l'énergie de sublimation, la capacité calorifique, les dimensions et la structure de la maille etc. . .

L'étude des interactions intermoléculaires à faible ou grande distance par la mécanique quantique n'est possible que pour des systèmes simples. Pour des systèmes moléculaires complexes, une approche faisant intervenir des modèles de potentiel interactif atome-atome, dont les paramètres seront déterminés empiriquement ou semi-empiriquement, sera plus aisée. Dans l'optique cristallographique, l'intérêt de ces méthodes est la prédiction de structures cristallines.

Les techniques préliminaires de radiocristallographie permettent d'obtenir des informations précises sur les dimensions de la maille et sur les symétries d'empilement d'une molécule donnée. D'autre part, comme nous venons de le voir, il est possible de calculer une conformation d'énergie minimum pour cette molécule. Ainsi, le calcul d'un mode possible d'empilement de cette molécule dans un espace et selon une symétrie donnée pourra servir de point de départ à un calcul d'affinement par moindres carrés fondé sur des données de diffraction.

Pour ce type d'investigations, Williams [4] a montré que seule l'analyse des termes répulsifs de l'énergie d'interaction intermoléculaire pouvait être considérée. Cette approximation est satisfaisante pour déterminer, en première analyse, la position des molécules au sein de la maille. Tous les calculs de minimisation d'énergie d'empilement mentionnés dans ce travail font intervenir cette approximation et ont été effectués à l'aide du programme PCK 5 [4].

Formulation de l'énergie de répulsion dans le programme PCK5

L'énergie de répulsion intermoléculaire est évaluée par une fonction quadratique du potentiel :

$$E_r = \omega (d_o - d_c)^2 \quad ; \quad d_c < d_o \quad 1.18$$

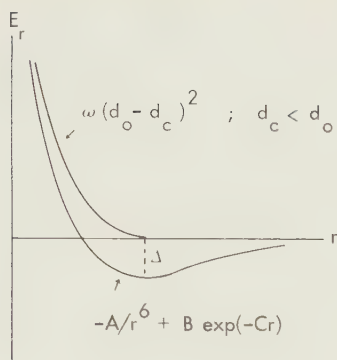
avec la restriction $E_r = 0$ si $d_c > d_o$

d_o est une constante empirique environ égale au diamètre de Van der Waals et d_c est la distance interatomique correspondant au modèle actuel; ω est un facteur de pondération. Les expressions classiques du potentiel d'interaction, telles qu'elles sont formulées par Lennard-Jones ou Buckingham, font appel à la méthode de minimisation "steepest descent" [5] lors de la détermination correcte d'une structure d'empilement. Cette méthode de calcul est très lente en raison du nombre important d'interactions à considérer et d'autre part, ne permet pas un calcul direct et quantitatif des déplacements. La formulation quadratique, elle, permet l'application des techniques de minimisation par moindres carrés qui présentent des avantages supérieurs quant aux propriétés de convergence.

La fonction à minimiser pour obtenir l'énergie de répulsion du réseau sera une somme de carrés :

$$E_r = 1/2 \sum_{jks} \omega (d_o - d_{jks})^2 \quad ; \quad d_{jks} < d_o \quad 1.19$$

L'indice j se réfère à un atome de l'unité asymétrique alors que les indices k et m se réfèrent à un atome k (non lié à j) transposé par l'opération de symétrie s .



Remarque : L'énergie d'empilement sera déterminée à un terme près (Δ) en raison de l'approximation quadratique de la fonction de potentiel comme le montre la figure ci-contre. Le minimum de l'énergie potentielle de répulsion sera recherché en fonction des rotations et translations des molécules considérées comme corps rigides. Il ne faut pas oublier que cette méthode peut, comme dans le cas de l'analyse conformationnelle, conduire à l'obtention de faux minimums.

Paramètres de potentiel utilisés dans cette étude

Les paramètres ω et d_0 sont déterminés par comparaison à la fonction de Buckingham(exp-6) qui est la plus adaptée aux interactions potentielles atome-atome. Trois types d'ajustement peuvent être envisagés :

- Ajustement de ω et d_0 à la partie répulsive de la fonction (exp-6)
- Ajouter l'écart Δ à la fonction de potentiel (exp-6) et y ajuster la fonction quadratique par moindres carrés
- Ajustement par moindres carrés de la première dérivée du potentiel quadratique à la première dérivée de la fonction (exp-6)

Les paramètres ω et d_0 pour les potentiels d'interaction C...C, C...H et H...H ont été calculés selon la méthode c) à partir des fonctions (exp-6) par Williams [6] . Ceux faisant intervenir l'oxygène ont été approximés graphiquement d'après les données de Giglio[7] .

Type d'interaction	d_0	ω
C....C	3,65	1,87
C....H	3,03	1,56
H....H	2,88	1,00
O....C	3,02	1,00
O....O	3,00	1,00
O....H	2,92	1,00

CHAPITRE 2 :

STRUCTURE MOLECULAIRE ET ODEUR

ORIGINES ET FONCTIONS DES MUSCS MACROCYCLIQUES

Les substances animales à odeur musquée employées en parfumerie, comme fixateur, sont essentiellement la civette et le musc.

La civette est une substance odorante produite par un petit mammifère appelé 'chat musqué' (civet cat) dont on vide les poches anales à l'aide d'une curette. La sécrétion est produite par le mâle auquel les prélèvements sont effectués environ tous les 15 jours pour fournir approximativement 10 gr. de substance huileuse. Cette sécrétion contient des traces de scatole et d'indole à l'odeur très désagréable. L'odeur caractéristique de musc est due à la présence d'une cétone macrocyclique : la civettone. Les chats musqués sont élevés spécialement dans cette optique en Abyssinie. La fonction de cette sécrétion chez l'animal n'est pas clairement définie mais il semble probable qu'elle joue le rôle d'attracteur sexuel.

Le musc est également une sécrétion glandulaire d'aspect brunâtre mais provenant du chevroton porte-musc vivant principalement dans les pentes tibétaines de l'Himalaya. Seul le mâle possède cette particularité dont le but est aussi d'exercer une attirance sexuelle.

L'odeur de musc provient d'au moins 3 groupes chimiques. Deux d'entre eux comportent des cétones et des lactones à longue chaîne. Le troisième comprend le musc xylène, le musc cétone et le musc ambrette. Aucun d'entre eux n'est considéré comme un succédané parfait du musc mais chacun présente certains avantages. Il en est de même pour d'autres préparations synthétiques comme l'exaltone, l'exaltolide, le tibettolide, la muscolactone, l'ambrettolide, etc...

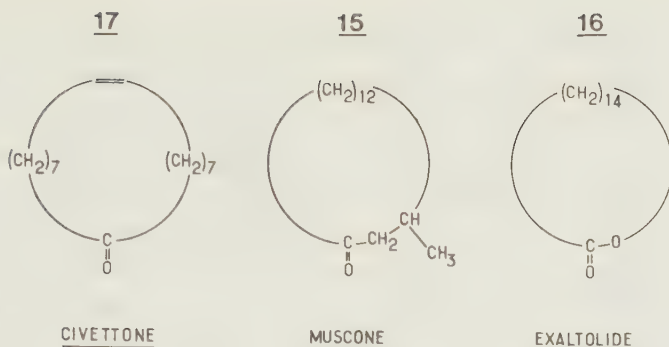


Figure 2.1 Muscs macrocycliques étudiés dans ce travail
(les chiffres soulignés indiquent le nombre
d'atomes inclus dans le cycle)

BREF HISTORIQUE

Ces substances sont connues depuis fort longtemps et nos connaissances à leur sujet sont dues essentiellement aux travaux importants de quelques pionniers de la chimie des molécules macrocycliques à odeur de musc. Ruzicka [8] en 1926 a pu, entre autres investigations dans ce domaine, déterminer la constitution de la civettone et de la muscone, ce qui a permis, par la suite, d'en envisager la synthèse. Hunsdiecker [9] en 1943 a réalisé avec succès la synthèse de la trans-civettone qui s'est avérée être, à la suite des travaux de Stoll [10], l'isomère stérique de la civettone naturelle. En 1947 et 48, Stoll & coll. [11] ont effectué les premières synthèses susceptibles d'avoir une application industrielle de la muscone et de la civettone. Depuis, de nombreux chercheurs ont proposé des nouveaux modes de synthèse de différents muscs macrocycliques.

Du point de vue structural, Moncrieff [12] en 1948, est arrivé à des conclusions intéressantes sur la structure, les propriétés et la préparation des cétones macrocycliques, et par ailleurs, a été le premier en 1951, à émettre l'hypothèse selon laquelle les sites récepteurs du système olfactif devaient être de dimension moléculaire. Hypothèse fondamentale qui devait servir de base aux travaux de Amoore [14] sur la stéréochimie de l'olfaction.

STEREOCHIMIE ET SYSTEME OLFACTIF

Lorsqu'un flux d'air chargé de molécules odorantes pénètre par la voie nasale, elles sont en partie absorbées dans la muqueuse recouvrant les sites récepteurs. Chez l'homme, cette surface réceptrice (épithélium) d'environ 10 cm^2 est répartie dans les deux moitiés du nez et contient environ 10 millions de cellules olfactives en contact permanent avec l'air aspiré grâce à 6 ou 8 cils vibratils. L'interaction entre la molécule et le site récepteur provoque le stimulus qui est transmis au centre olfactif du cerveau où il est traduit en sensation d'odeur.

Le phénomène olfactif en lui-même étant purement subjectif se prête mal à l'analyse scientifique. D'autre part, nos connaissances actuelles sur la nature de l'interaction entre molécules et sites récepteurs sont pratiquement nulles. Les hypothèses actuelles supposent que le stimulus est provoqué à la suite d'une liaison relativement spécifique (non covalente) entre une molécule odorante et une protéine portée par la membrane du neuro-récepteur [13]. Le fait que des énantiomères ou isomères optiques de certaines substances peuvent avoir des odeurs différentes montre avec évidence le caractère discriminatif et stéréospécifique des sites récepteurs et renforce l'idée que ceux-ci sont des protéines.

Parmi les quelque 25 théories actuellement existantes, celle de Amoore [14] est la seule qui tienne compte de la stéréochimie du stimulant. Cette théorie, qui repose sur la simple corrélation entre la morphologie d'un modèle moléculaire et la qualité olfactive d'une molécule, n'est bien sûr qu'une simplification d'un phénomène complexe car il semble que les neuro-récepteurs ne fondent pas leurs réponses sur une unique caractéristique physique mais bien sur une pluralité de propriétés moléculaires.

Les déductions de Amoore représentent toutefois un essai intéressant sur la nature discriminative du site récepteur mais ne proposent aucun modèle de l'interaction proprement dite entre celui-ci et le stimulant. Cette théorie aboutit à une classification des odeurs en sept groupes distincts appelés 'odeurs primaires' et associée à chacun d'eux un site récepteur de forme et de dimensions spécifiques. Ces sept odeurs primaires sont : camphrée, musquée, florale, mentholée, éthérée, ainsi que les sensations piquantes et putrides.

Une connaissance plus approfondie de la structure moléculaire de substances à odeurs caractéristiques peut apporter quelques renseignements supplémentaires à l'élucidation du phénomène complexe de l'olfaction.

La classe des muscs nous offre un cas presque idéal pour l'étude des principes fondamentaux de la relation entre structure moléculaire et odeur.

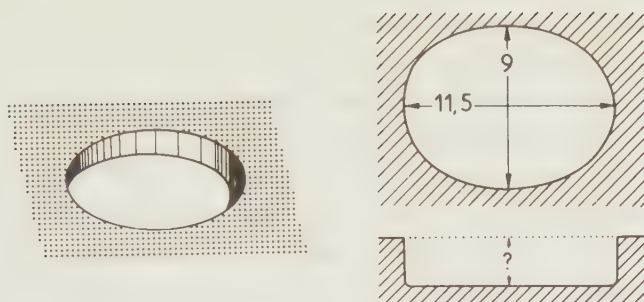


Figure 2.2 Forme et dimensions du site récepteur des molécules responsables de l'odeur de musc tel qu'il est proposé par Amoore.

Parmi les composés responsables de l'odeur de musc, nous pouvons distinguer deux classes essentiellement différentes du point de vue structural : les muscs de structure rigide à noyau benzénique substitué et les muscs de structure articulée que sont les muscs macrocycliques. Il ressort de ce bref examen qu'il peut être intéressant d'étudier la structure moléculaire d'au moins deux substances essentielles à structure articulée : la civettone ($C_{17}H_{30}O$) et la muscone ($C_{16}H_{30}O$) qui sont toutes deux des cétones macrocycliques de base dans la chimie des parfums. Nous avons choisi également dans cette série, une lactone macrocyclique digne d'intérêt pour son odeur de musc : l'exaltolide ($C_{15}H_{28}O_2$).

CRITERES STRUCTURAUX LIES A L'ODEUR DE MUSC

Dans les divers types de muscs que nous connaissons à ce jour, tous ou presque sont caractérisés par une structure rigide de poids moléculaire allant de 210 à 290, une forme elliptique et la présence d'un groupement fonctionnel polaire. L'accessibilité de ce dernier joue certainement un grand rôle lors de l'orientation de la molécule vers le site récepteur et on a pu montrer que l'encombrement stérique du groupe fonctionnel conduit à la disparition de l'odeur. Dans la série des muscs macrocycliques, ces groupes fonctionnels sont généralement des cétones.

Il est clair que pour produire un stimulus perceptible, un nombre minimum de molécules doit être absorbé au niveau de la membrane du récepteur. Ceci implique une certaine

volatilité de la molécule et une limite supérieure pour le poids moléculaire. En ce qui concerne la limite inférieure, les critères sont moins évidents, mais en résumé on peut dire que les molécules macrocycliques entre C_{14} et C_{18} possèdent une odeur musquée. La condition de forme elliptique possédant un groupe polaire adéquat est satisfaite de façon quasiment idéale dans la série des cétones macrocycliques.

Beets [15] a mis en évidence le concept important de 'profil orienté' qui veut que ce ne soit pas la configuration absolue de la molécule isolée qui détermine le caractère du stimulus mais plutôt la 'forme orientée' de celle-ci lors de l'absorption au niveau de la membrane du récepteur. De ce fait, c'est seulement lorsque toutes les molécules sont absorbées dans la même orientation que l'on obtient une sensation olfactive monochromatique. Par des techniques radiocristallographiques, nous ne déterminerons qu'une conformation parmi toutes celles présentes à l'état liquide ou solvaté. Néanmoins, nous pouvons supposer que les autres conformations possibles ont approximativement le même profil orienté. Ainsi, le stimulus ne sera pas un phénomène discret monochromatique mais s'étalera de part et d'autre de la sensation exacte.

Boelens [16] a pu mettre en évidence la qualité olfactive, dans la série des muscs, en fonction du caractère hydrophobe, des propriétés électroniques et stériques des molécules. Il a ainsi démontré l'importance primordiale des paramètres stériques lors du phénomène olfactif.

CHAPITRE 3 :

STRUCTURES CRISTALLINES DES MUSCS

MACROCYCLIQUES

INTRODUCTION

Le problème majeur intervenant lors de l'étude de ces substances est l'obtention de monocristaux aptes à être analysés par les rayons X. Sur les quatre composés que nous nous sommes proposé d'étudier (cis- et trans-civettone, exaltolide et muscone) les trois premiers ont un point de fusion de l'ordre de 30°C et la muscone est encore liquide à 0°C. Ceci implique la mise au point de techniques de recristallisation à basse température avec tous les problèmes qui en découlent, principalement en ce qui concerne le contrôle de la croissance cristalline.

La littérature nous fournit quelques exemples d'études radiocristallographiques de substances liquides à température ambiante mais ces travaux portent essentiellement sur des molécules simples telles que l'acétone, l'éthanol, le benzène etc... Ces substances peuvent être obtenues à un degré de pureté très grand et sont caractérisées par un point de fusion précis, ce qui facilite le contrôle de la propagation de l'interface solide-liquide lors de la croissance à une température donnée. Dans le cas des muscs le problème est bien différent. On observe tout d'abord des points de fusion étalés sur quelques degrés et, dans presque tous les cas, des phénomènes de surfusion caractéristiques d'équilibres métastables. D'autre part, la collection des intensités diffractées ne pouvant s'effectuer à des températures proches du point de fusion en raison de la forte agitation thermique, il est nécessaire de refroidir le cristal à une température assez basse afin de minimiser cette agitation. D'autres inconvénients peuvent alors intervenir avec ce type de substances: changement de phase (cas de l'exaltolide) ou augmentation de la mosaïcité pouvant aller jusqu'à la rupture de l'édifice cristallin.

MULTIPLICITE DE CONFORMATION DES MACROCYCLES ET PHENOMENES DE DESORDRE

Les travaux de Dale [17] portant sur la mécanique moléculaire (minimisation des

énergies de contrainte) dans la série des cycloalcanes saturés jusqu'à C_{16} ont montré que les macrocycles à nombre pair de carbones adoptent une conformation quadrangulaire alors que ceux à nombre impair de carbones sont plus contraints et peuvent avoir des conformations triangulaires ou quinquangulaires. La présence d'un groupement cétonique ne devrait pas influencer fortement la conformation générale du macrocycle [18] ce qui n'est pas le cas pour la double liaison. Néanmoins, les résultats de Dale sur les cycloalcanes pourront servir de base comparative à notre étude, principalement en ce qui concerne la muscone.

Les énergies d'interconversion de conformation, relativement faibles pour ce type de composés (environ 9 kcal/mole pour les différentes formes du cyclopentadécane) [19], laissent supposer que plusieurs conformations d'énergie voisine sont présentes à l'état liquide. Ceci peut (avec de fortes chances) conduire à des structures cristallines désordonnées. Pour une molécule donnée, l'encombrement effectif des différentes conformations stables variant très peu, l'empilement moléculaire pourra s'effectuer sans distinction de conformation.

Ces hypothèses ont bien été vérifiées par notre travail sur les muscs macrocycliques et semblent être caractéristiques de ce type de molécules puisque actuellement, on ne possède aucune information sur la structure cristalline et moléculaire des cycloimpairs au dessus de C_{11} [65] pour les cétoniques et de C_{13} [66] pour les saturés

Des études RMN sur des cétones à moyen et grand cycle ont montré qu'à basse température plusieurs conformations de la cyclopentadécانون étaient présentes [57].

CAS DE LA CIVETTONE

La civettone naturelle, macrocycle cétonique insaturé en 9-10 a été identifiée comme étant l'isomère cis. Malheureusement, la synthèse de ce musc fournit les isomères cis et trans qui sont très difficilement séparables [11b]. Leurs points de fusion sont semblables et il faut avoir recours à la chromatographie préparative ou à l'obtention d'un dérivé (éthyl-cétal) pour les séparer. Il est à noter que les semi-carbazones des deux isomères possèdent un point de fusion identique et sont inséparables par cristallisation.

Des cristallisations effectuées à partir d'un mélange des deux isomères, par variation lente de la température autour du point de fusion (32°C) ont donné de beaux cristaux (fig.3.1) qui se sont avérés contenir, après analyse CPV, la même proportion d'isomères cis et trans que le mélange initial. Or, la cristallisation par une technique identique de 8 mg. de cis-civettone pure a donné exactement le même type de cristaux que ceux obtenus à partir du mélange cis/trans.

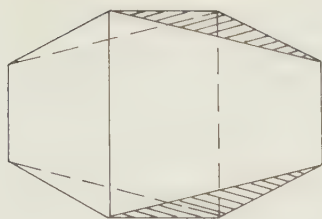


Figure 3.1
Morphologie des cristaux de
civettone

Des photos préliminaires effectuées à la température de 0°C ont montré que le mélange cis/trans et le composé cis pur cristallisent dans des systèmes isomorphes (mêmes paramètres cristallins et même groupe d'espace). Ce phénomène correspond à la définition des cristaux mixtes et, puisque la forme et les dimensions des deux isomères doivent être très proches, nous nous trouvons dans le cas d'une solution solide telle qu'elle est définie par Kitaigorodsky [21]. L'empilement moléculaire s'effectue donc sans distinction plus précise que le profil moléculaire global.

La civettone cristallise dans le système quadratique ($I4_1$) avec $Z = 8$ et son coefficient d'empilement [22] est caractéristique d'une structure compacte ($k = V_m/V = 0,723$). Nous verrons par la suite qu'une description de la structure avec 4 positions de Wyckoff (2 molécules indépendantes par unité asymétrique) est plus probable. Ce mode d'empilement laisse supposer une structure désordonnée puisque les molécules de civettone ne possèdent vraisemblablement pas d'élément de symétrie compatible avec $I4_1$.

Partie expérimentale

Une collection des intensités a été effectuée à -50°C sur un monocristal de cis-civettone. Les paramètres cristallographiques et les conditions de mesure sont mentionnés dans l'annexe Ia.

La collection a été étendue à un ensemble non unique (h, k, l et $\bar{k}, h, l$). Les réflexions équivalentes ont été ensuite moyennées comme suit à l'aide du programme TRIX [23] : soit n réflexions équivalentes avec leur sigma

$$I_1 \sigma_1, I_2 \sigma_2, \dots, I_n \sigma_n$$

L'intensité d'une réflexion est incluse dans la moyenne si elle satisfait à la relation:

$$(|I_i - \langle I \rangle| - 5 |\sigma_i|) \leq 0 \quad 3.1$$

$$\omega < 1 > = \frac{\sum_{i=1}^n 1/\sigma_i^2 \cdot I_i}{\sum_{i=1}^n 1/\sigma_i^2} \quad 3.2$$

Si une réflexion est rejetée, une nouvelle moyenne est calculée ainsi que la déviation standard associée.

Ainsi, nous avons obtenu un ensemble de 603 réflexions uniques parmi lesquelles 252 satisfaisaient au critère $|F_o| \geq \sigma(F_o)$ et 160 à $|F_o| \geq 2\sigma(F_o)$.

Statistiques et essais de résolution par les méthodes directes

La résolution de structure par les méthodes directes implique avant tout un traitement statistique adéquat et une distribution des valeurs de $|E|$ compatible avec les critères de symétrie du groupe d'espace observé. Dans le cas de la civettone, différents programmes de statistique ont été testés afin d'obtenir des ensembles de facteurs de structure normalisés exploitables au niveau des méthodes directes.

Le programme NORMSF (X-RAY 72) [24] a donné de très mauvais résultats. La valeur du facteur de température global B, calculé d'après la courbe de Wilson est très variable suivant la valeur maximum de $\sin\theta/\lambda$ considérée. Par exemple: B peut varier d'une valeur négative à une valeur d'environ $25 \text{ \AA}^2$ selon le choix de θ . Dans ces conditions, l'obtention d'un ensemble susceptible de fournir une solution est des plus aléatoire.

D'autres programmes statistiques comme NORMAL (MULTAN 74) [25] donnent une statistique erronée pour tous systèmes de symétrie plus élevée qu'orthorhombique. Dans ce cas, la division des réflexions en groupes de parité n'est pas traitée correctement et la statistique finale en est très affectée.

Le programme STATISTX [26], que nous avons modifié pour une symétrie de laue $4/m$, est celui qui offre le plus de possibilités sur le choix des paramètres intervenant dans le calcul statistique. Environ 10 calculs tests ont été effectués à l'aide de ce programme et les meilleurs résultats ont été obtenus pour les conditions suivantes :

- Introduction des valeurs de F_o calculées par DATRDN (X-RAY 72)
- θ maximum: 18° ; $((\sin\theta/\lambda)^2)_{\text{max.}} = 0,189$
- Calcul des $|E|$ à partir de la courbe polynomiale de $<1>$ plutôt qu'à partir des paramètres de Wilson

- Nombre de zones = 8
- Ajustement de la distribution des valeurs de $|E|$ en accord avec les classes de $(\sin\theta/\lambda)^2$, de groupes de parité et de zones pour 3 cycles.
- Utilisation de toutes les réflexions.

Le test du moment zéro ($N(Z)$) [27] obtenu par cette méthode démontre bien la validité du choix d'un groupe d'espace non centrosymétrique (fig. 3.2)

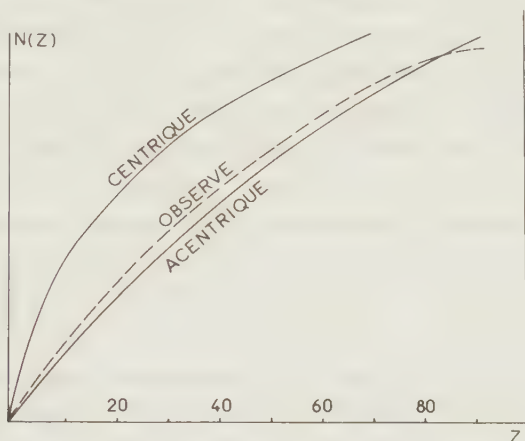


Figure 3.2

L'ensemble de $|E|$ généré par le programme STATISTX ayant donné la distribution la plus plausible, en accord avec le groupe d'espace observé, a servi de point de départ aux différents tests de résolution par les méthodes directes, effectués à l'aide du programme MULTAN 74. Plusieurs E-map ont été calculés sans apporter de résultats au niveau de la résolution de la structure moléculaire. Plusieurs calculs de R (relation 1.10) fondés sur les différents fragments de géométrie acceptable trouvés par MFRP, ont été accomplis sans pour cela laisser entrevoir une solution. D'autre part, tous les fragments jugés cohérents pour ce type de molécule ont été recyclés dans le programme FASTAN par l'intermédiaire de SFCALC pour un nouveau calcul de phases; là encore, le procédé a échoué. Toutes les tentatives de résolution accomplies à l'aide des programmes à disposition dans le système X-RAY 72 (soit: SINGEN, APHASE, TANGEN), ont donné des résultats négatifs, indépendamment du choix des ensembles de départ.

Optimisation de géométrie et calculs d'empilement

Etant donné l'échec des tentatives de résolution par les méthodes directes, nous avons décidé de nous pencher sur les méthodes de mécanique moléculaire d'une part et d'optimisation de l'énergie d'empilement d'autre part pour résoudre la structure de la *cis*-civettone. Une géométrie moléculaire, supposée possible, a été relevée dans un système cartésien à partir d'un modèle de type Dreiding. Cette géométrie a ensuite été optimisée par un calcul 'Force Field' à l'aide du programme BIGSTRN [28]. Le calcul a abouti à une géométrie moléculaire acceptable. BIGSTRN optimise l'énergie de contrainte d'une conformation donnée mais ne calcule pas la géométrie la plus probable. Cette approximation nous semble être suffisante puisque les calculs d'empilement effectués par la suite auront pour seul but d'essayer de déterminer l'orientation la plus probable de la molécule dans une maille connue. Le volume occupé par la molécule ayant la forme d'un cylindre plat, les calculs d'empilement nous fourniront l'orientation préférentielle de ce cylindre dans le système de symétrie considérée mais ne donneront pas l'orientation de la molécule dans le cylindre.

Plusieurs calculs de minimisation de l'énergie d'empilement ont été accomplis avec le programme PCK5 de Williams en considérant que la molécule est en position générale. Il ressort de ces calculs que le plan principal de la molécule doit se trouver approximativement parallèle au plan xz et que le centre de gravité moléculaire se situe en $x = 5\text{\AA}$ ($1/2$), $y = 2,5\text{\AA}$ ($1/4$), la coordonnée z étant arbitraire puisque $I4_1$ est un groupe d'espace avec glissement sur z.

Plusieurs valeurs du facteur de confiance R ont été calculées à partir des coordonnées trouvées par PCK5 en affinant uniquement le facteur d'échelle et le facteur de température global pour 2 cycles en limitant $\sin \theta / \lambda$ à $0,364$ ($\theta = 15^\circ$). La meilleure valeur de R atteinte par cette méthode a été de 66 %.

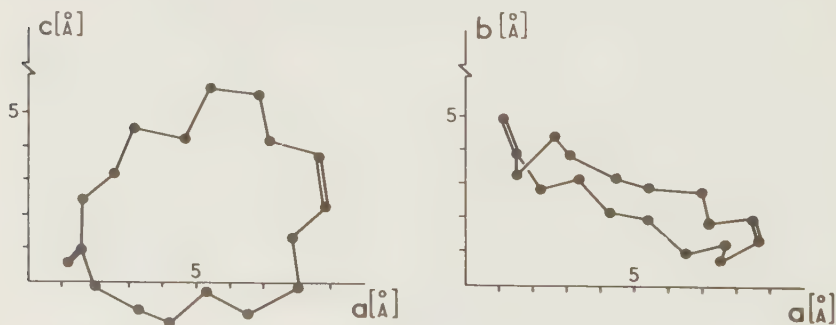


Figure 3.3 Orientation dans la maille du modèle de la *cis*-civettone conduisant à une énergie d'empilement minimum.

Exploitation des résultats de l'analyse d'empilement du modèle

A) Essais d'affinement de la molécule considérée comme corps rigide

Le programme CRYLSQ du système X-RAY 72 permet de considérer une molécule comme corps rigide et d'en affiner les positions du centre de gravité et les cosinus directeurs de ses principaux axes d'inertie. Malheureusement le groupe d'espace $I4_1$ étant glissant sur z , l'affinement conduit à une dégénérescence singulière de la matrice. Néanmoins, il a été possible de tirer quelques renseignements de ce type d'essais. Il semble que le plan principal de la molécule, tel qu'il a été calculé par le programme PCK5, soit assez bien situé dans l'espace mais que la position relative des atomes par rapport à ce plan soit mauvaise. En effet, lors des tentatives d'affinement par groupe à partir des coordonnées fournies par PCK5, le R a atteint une valeur de 49 %. Les facteurs de température isotropes individuels augmentent considérablement pour certains atomes, ce qui, en soi, est normal puisque l'on considère la molécule comme corps rigide et que la géométrie de celle-ci n'est pas exacte.

B) Essais d'affinement et synthèses de Fourier

A ce stade, un affinement de tous les atomes, non contraints par les critères de corps rigide, conduit à un facteur R de 40 % en maintenant les facteurs de température isotropes U à $0,15 \text{ \AA}^2$. Les positions finales ne donnent bien entendu aucune géométrie acceptable. L'affinement des facteurs de température pour ces positions conduit à un R de 29 % mais également à des valeurs de U dépourvues de signification physique pour certains atomes.

Une synthèse de Fourier effectuée à ce stade, en imposant des facteurs de température isotropes $U = 0,15 \text{ \AA}^2$ à chaque atome, montre une densité électronique assez floue mais bien répartie sur une ellipse de dimensions correspondant au profil moléculaire de la *cis*-civettone (fig. 3.4). Le plan principal de la molécule est approximativement parallèle au plan cristallographique (1 2 1).

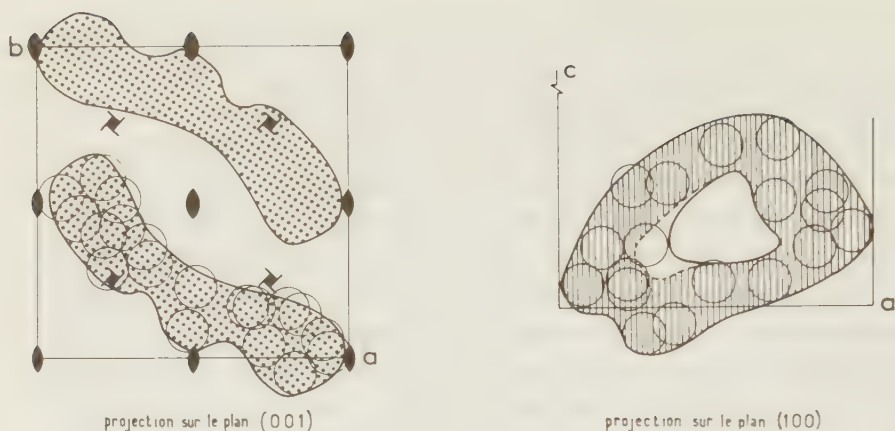


Figure 3.4 Projection sur les principaux plans de la maille des profils moléculaires obtenus par synthèse de Fourier.

Cis-civettone / nouvelle collection

Le faible nombre d'observables enregistré à la température de -50°C nous a conduit à effectuer une deuxième collection des intensités à -120°C dans l'espoir d'obtenir un gain appréciable sur les intensités. La collection a été effectuée dans l'octant h, k , et $l > 0$. Les conditions de mesure ainsi que les paramètres cristallographiques observés à cette température sont mentionnés dans l'annexe Ib. 731 réflexions uniques ont été mesurées parmi lesquelles 303 ont pu être considérées comme observables ($|F_o| \geq \sigma(F_o)$). Le déroulement des calculs a été accompli de la manière suivante :

- Attribution d'un code pour considérer les réflexions avec $|F_o| \geq \sigma(F_o)$ comme observables
- Attribution d'un poids de $1/\sigma^2(F_o)$ à toutes les réflexions
- Introduction des coordonnées calculées par PCK5
- Affinement de ces coordonnées en bloquant les facteurs de température

Ce dernier affinement conduit aux valeurs suivantes des facteurs de confiance : $R = 33\%$; $R_w = 24\%$. L'étape consistant à affiner les facteurs de température conduit à des R de l'ordre de 17% mais là encore, la grande amplitude des U n'a plus de signification physique.

Corrélation entre F_o et F_c et estimation des phases

L'affinement du modèle issu de l'analyse conformationnelle (voir fig.3.3) ne conduit pas à l'obtention d'une géométrie cohérente. Cette conséquence peut être due à deux causes principales: les positions atomiques se situent en dehors du rayon de convergence des programmes d'affinement et/ou, ce qui est plus probable, la structure est désordonnée. Cependant, à ce stade, nous pouvons constater que certaines réflexions présentent un très bon accord entre les valeurs des facteurs de structure observés et calculés. Pour ces réflexions, à condition que leur valeur de F_o soit significative, il est possible de calculer leur phase à partir de notre modèle. Ce calcul a été effectué pour 14 réflexions possédant de plus, une valeur de $|E|$ significative dans le meilleur ensemble calculé par NORMSF. Ces réflexions et leur phase associée figurent dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1

Numéro symbolique	h	k	l	F_o	F_c	$ E $	Phase (°)
1	2	-1	1	174,8	174,5	4,35	304
2	1	1	6	134,5	121,1	3,30	175
3	4	-2	2	27,4	28,7	2,98	216
4	2	0	2	112,1	112,9	2,93	200
5	5	-1	8	11,2	10,5	2,92	338
7	2	1	3	118,7	110,8	2,80	17
9	1	0	7	112,1	100,2	2,71	162
21	5	2	1	8,3	8,6	2,15	250
22	4	0	4	27,4	25,2	2,13	327
25	2	0	4	84,3	79,0	2,04	325
48	4	-1	7	14,2	17,9	1,78	76
62	4	-1	1	22,4	24,3	1,66	226
93	2	1	1	57,8	58,3	1,44	59
107	1	0	13	19,6	20,4	1,35	128

Ces 14 phases ont été introduites comme ensemble de départ dans un calcul de méthodes directes (X-RAY 76) [29] fondé sur 122 réflexions parentes fournissant 1864 relations

$$\sum_2 [40].$$

En fait, la méthode adoptée ici se rapproche des techniques d'affinement de phases pour les groupes d'espace non centrosymétrique ainsi que le propose Karle [30], mais avec un critère d'adoption très sévère puisque pour les 14 réflexions proposées nous avons :

$$|F_o| \geq 0,9 |F_c| \quad 3.3$$

(pour l'ensemble des 14 réflexions
le coefficient moyen vaut 1,0)

Remarque: Cette démarche peut paraître s'écarter quelque peu des méthodes de résolution traditionnelles, mais les nombreux essais effectués pour tenter de résoudre cette structure nous ont tous conduit à l'obtention de densité électronique très diffuse. Les coordonnées des maximums de densité électronique ne correspondant pas à une géométrie moléculaire convenable, toute méthode fondée sur l'affinement de ces coordonnées a été vouée à l'échec.

Puisque la méthode détournée, indépendante de tout résultat de diffraction, consistant à étudier un modèle moléculaire et d'envisager ses possibilités d'empilement dans une maille connue, nous a conduit à quelques bonnes corrélations entre facteurs de structure observés et calculés, le seul moyen d'éviter les procédés d'affinement est de considérer ces phases comme significatives et d'en tenir compte comme point de départ dans un calcul faisant intervenir une grandeur indépendante du modèle hypothétique. Cette possibilité nous est offerte par l'intermédiaire des facteurs de structure normalisés provenant des résultats de l'analyse statistique des intensités.

Il est clair qu'au travers des phases proposées comme ensemble de départ, transparaît une partie de l'information inhérente au modèle (fig.3.3), mais l'ensemble des $|E|$ en est indépendant et c'est précisément ces valeurs de E qui, plus tard, serviront de coefficients dans la synthèse de Fourier (E-map).

Validité de la méthode

Soit $\underline{b}$ l'ensemble des 108 (122 - 14) phases $\Phi_b(hkl)$ engendrées à partir des 14 phases types utilisées comme génératrices et $\underline{a}$ l'ensemble des 108 phases $\Phi_a(h'k'l')$ (avec $h'k'l' = hkl$) calculées à partir du modèle. Il existe une correspondance biunivoque entre les éléments de ces deux ensembles et il est possible, pour chaque couple, de calculer la quantité $|\Delta\Phi| = |\Phi_a(hkl) - \Phi_b(hkl)|$. Si la distribution de ces quantités est aléatoire et que tous les domaines $|\Delta\Phi|$ sont représentés significativement, les 2 ensembles peuvent être considérés comme indépendants.

La figure 3.5 illustre cette indépendance dans le cas qui nous préoccupe et confirme le fait que d'imposer les phases des 14 réflexions n'a pas d'incidence directe sur les phases générées.

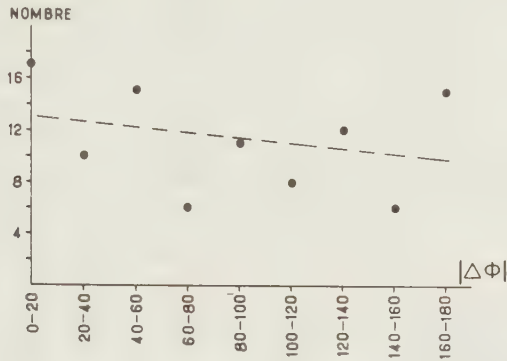


Figure 3.5 Distribution du nombre de réflexions (N) par domaines de $|\Delta\Phi|$
(équation de la droite de régression: $N = -0,4|\Delta\Phi| + 12,7$)

$$N_{\text{moyen}} = 11,1$$

Résultats

Parmi l'ensemble des $|E|$ choisi en fonction des meilleurs critères de distribution pour un groupe non centrosymétrique, on s'aperçoit que très peu de réflexions peuvent être choisies pour définir l'origine suivant les conditions exposées dans l'annexe II. Sur les 122 réflexions possédant une valeur de $|E| > 1,2$, neuf seulement satisfont à la condition $||U|| = \pm 1$.

Une quantité importante, associée à une réflexion, peut être calculée et est prépondérante dans le choix de l'origine. Cette quantité, notée $\sum A$ [32], est représentative de la probabilité qu'une réflexion d'engendrer rapidement le plus grand nombre de phases lors de l'extension. Sa valeur doit être la plus élevée possible.

Le tableau 3.2, où est également mentionné le nombre de fois qu'une réflexion donnée participe à une relation (triplet), montre qu'il n'y a guère que la réflexion 2 -1 1 qui puisse être utilisée pour définir l'origine. Ceci restreint donc énormément les possibilités de solution.

Tableau 3.2 Réflexions satisfaisant au critère $|I|/I = \pm 1$

Numéro symbolique	h	k	l	E	ΣA	Nombre de triplets
1	2	-1	1	4,35	248	99
21	5	2	1	2,15	79	65
23	5	0	1	2,12	73	60
29	8	-1	1	2,01	47	39
61	7	2	1	1,66	49	50
62	4	-1	1	1,66	60	61
64	7	-2	1	1,62	51	56
93	2	1	1	1,44	67	90
94	8	3	1	1,44	36	43

Le calcul des triplets, vecteurs primitifs, semi-invariants de structure, ΣA et vecteurs (U, V, W) ont été effectués par le programme SINGEN. Ces valeurs étant acquises, le calcul des phases a été traité par le programme TANGEN (X-RAY 74). L'extension a été développée en 3 cycles pour respectivement 60, 100 et 122 réflexions et a conduit à une distribution correcte (aléatoire) comme le montre la figure 3.6.

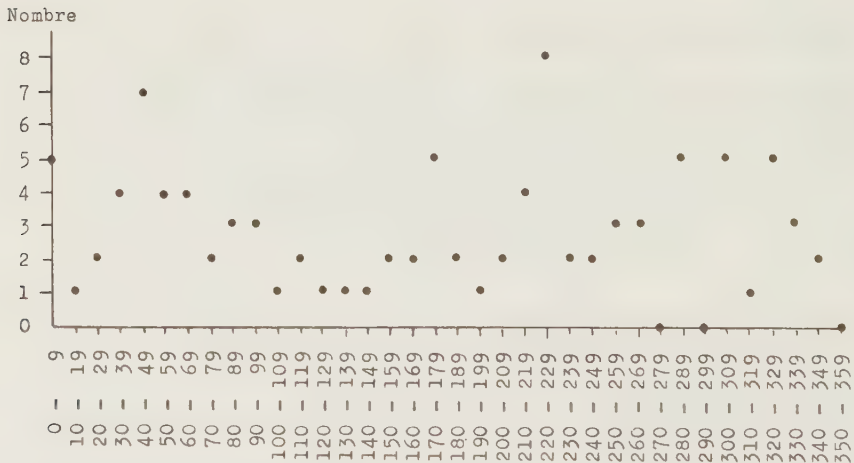


Figure 3.6 Distribution finale des phases estimées par TANGEN

Les valeurs tests et "Figure of Merit" (FOM) obtenues pour ce calcul sont mentionnées ci-dessous :

	<u>Valeur optimum</u>	<u>valeur obtenue</u>
E_o / E_c	1,0	0,872
$(E_o - E_c) / E_o$	0,19	0,307
FOM	1,0 à 1,2	0,625

Le E-map calculé à partir des 122 phases finales montre que l'on se trouve en présence de deux molécules indépendantes situées en position spéciale sur les axes binaires. Ceci implique évidemment une structure désordonnée.

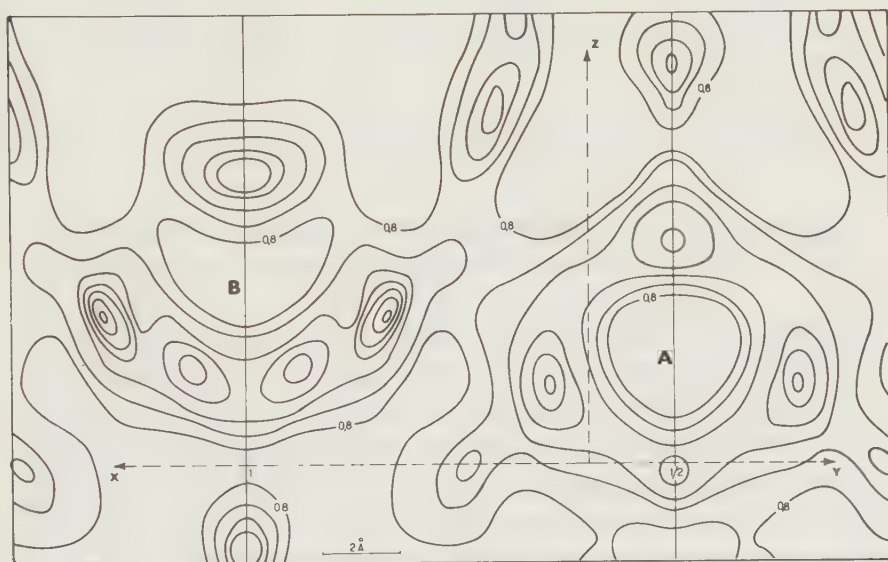


Figure 3.7 Coupe du E-map dans le plan (1 2 0) montrant les deux types de molécules (A et B). Les courbes de densité électronique sont exprimées en unités arbitraires, espacées de 0,4.

Une projection dans le plan (1 2 1) (fig.3.8), qui est le plan réflecteur de plus forte intensité, montre que les dimensions observées pour le site A (par exemple) correspondent bien aux dimensions moléculaires de la cis-civettone.

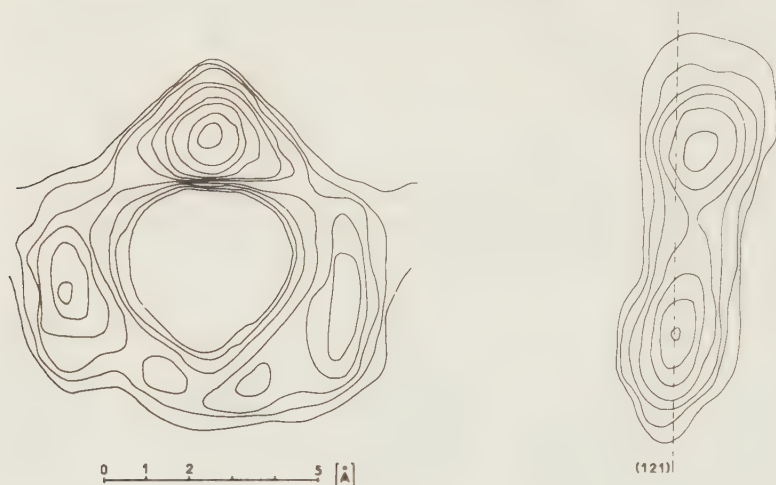


Figure 3.8 Projection parallèle et perpendiculaire au plan (1 2 1) sur le site A (les courbes de niveau sont en unités arbitraires).

Hypothèse de la phase plastique

Il est connu que des molécules globulaires comme CH_4 ou CCl_4 , ou des molécules pouvant engendrer une sphère par rotation autour d'un axe comme le cyclohexane ou le camphre, possèdent une très basse entropie de fusion [33]. Ces molécules possèdent la particularité de cristalliser dans une phase de haute symétrie (souvent cubique), pour ensuite, après un point de transition solide-solide, se retrouver dans un système ordonné de plus basse symétrie. Cette phase intermédiaire, hautement symétrique, est appelée 'phase plastique' selon la terminologie de Timmermans [33] ou 'état cristallin rotationnel' selon Kitaigorodsky [34]. Cette phase est caractérisée par des phénomènes de désordres moléculaires qui peuvent être de 2 types :

- a) Rotation libre des molécules avec une distribution uniforme des centres atomiques sur la surface d'une sphère ('free spherical rotation')

- b) Rotation libre des molécules avec une distribution uniforme des centres atomiques sur la surface d'un cylindre ('free cylindrical rotation')

Ces deux phénomènes expliquent pourquoi la phase plastique est toujours plus symétrique que la vraie phase solide puisqu'elle se résume à un empilement de sphères ou de cylindres selon un arrangement souvent compact. Ces particularités se manifestent par une diminution importante des IF_0 pour les grandes valeurs de θ comme on l'observe pour la cis-civettone. D'autre part, la forme elliptique des molécules ainsi que leur encombrement au sein de la maille suggèrent une perturbation de type b) avec un désordre statistique autour d'un axe perpendiculaire au plan de la molécule plutôt qu'une libre rotation.

La phase plastique étant caractérisée par une symétrie élevée, le concept de structure compacte peut être utile à sa description. Pour une telle structure, il est possible [58] de calculer un rapport idéal c/a en considérant un empilement de sphères dans un système hexagonal :

$$c/a = n \sqrt{2} / \sqrt{3} \quad 3.4$$

où c et a sont les paramètres de la maille hexagonale et n le nombre de couches le long de c .

Les couches successives sont différenciées par les lettres A, B ou C. Deux couches voisines ne pouvant pas porter la même lettre, la plus petite valeur de n sera donc 2. Pour un tel empilement (quelque soit n) chaque objet aura 12 voisins équidistants.

Un cas d'empilement compact avec $n = 1$ est satisfait pour un système quadratique de symétrie $14_1/mmm$. Dans ce cas, le nombre de voisins équidistants par objet ne sera que de 10. Dans le cas particulier de la cis-civettone, l'axe hélicoïdal 4_1 impliquera une valeur de 4 pour n , soit un rapport c'/a' de 3,27. Or, on observe bien pour la cis-civettone un rapport de 3,29 compatible avec la présence d'un système quadratique à empilement compact. Le nombre de voisins par molécule est difficile à préciser avec exactitude puisque les molécules sont de forme elliptique mais il semble être de 9 (ou 11) comme le montre la figure 3.9.

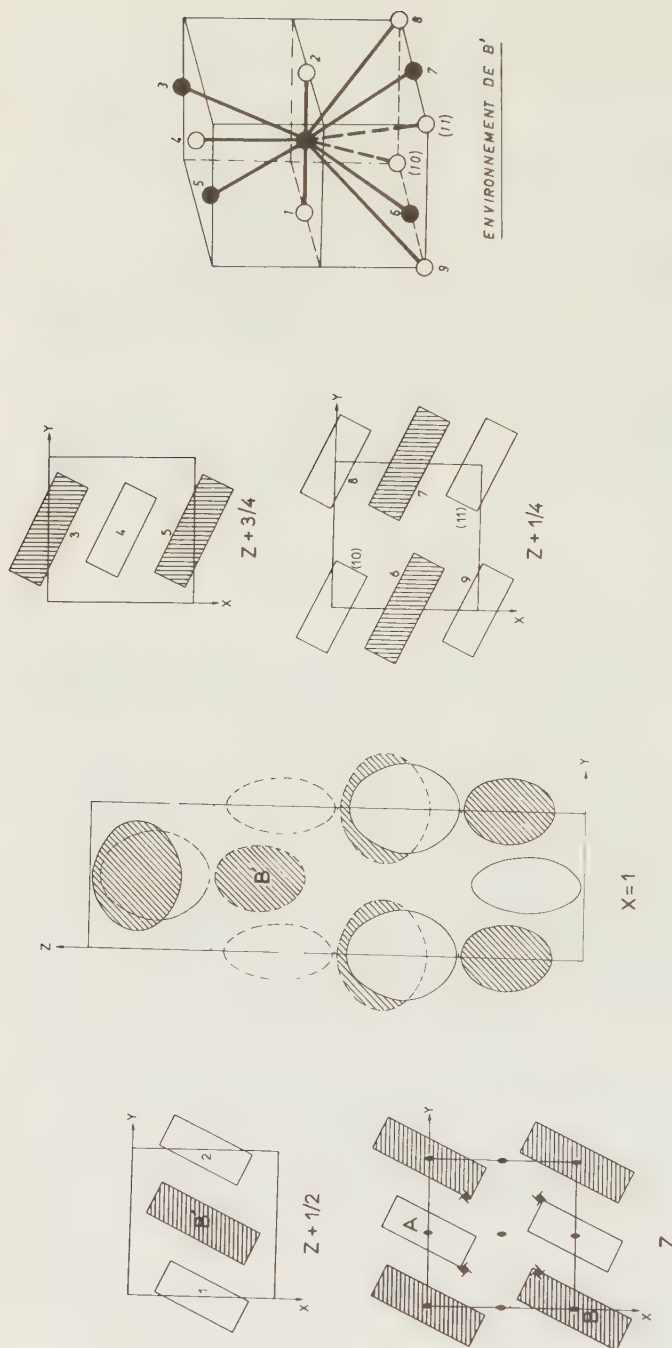


Figure 3.9 Empilement et environnement caractéristiques des molécules de cis-civetone réduites à un cylindre elliptique plat et disposées selon les observations du E-map de la fig. 3.7

Conclusions

Nous avons pu démontrer la présence d'une phase plastique et proposer un modèle satisfaisant pour l'empilement des molécules désordonnées. Cependant, aucun détail structural n'a pu être obtenu. Ces résultats s'appuient sur les observations suivantes:

- Forte diminution des intensités avec l'augmentation de l'angle θ de Bragg (aucune réflexion significative pour $\theta > 10^\circ$)
- Bruit de fond très important lors de la mesure des intensités diffractées (phénomène caractéristique de la phase plastique, mentionné par Dunning [35])
- Incompatibilité entre symétrie moléculaire et groupe d'espace (la position spéciale du modèle obtenu par E-map impliquant au minimum un désordre d'ordre 2)
- Rapport c'/a' équivalent à celui d'un empilement quadratique compact
- Aptitude à former des cristaux mixtes avec l'isomère trans
- Pluralité de conformations d'énergie voisine, d'où facilité de désordre

Le point de transition n'a pas pu être observé puisque les cristaux sont restés stables et que les intensités diffractées ont conservé une symétrie propre à un système quadratique jusqu'à une température de -120°C .

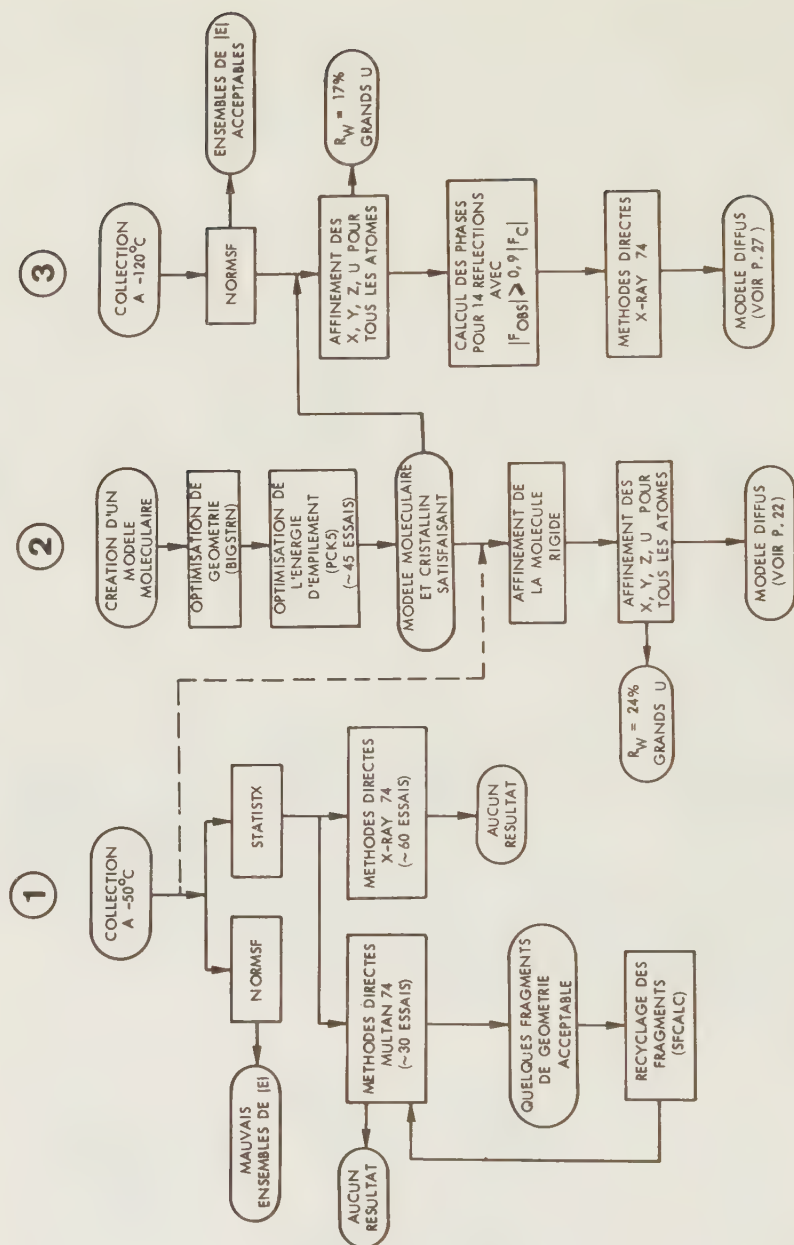
Les dimensions du modèle diffus obtenu par affinement de phases correspondent tout-à-fait à celles observées sur les dérivés de la civettone comme nous le verrons par la suite.

Les calculs de minimisation de l'énergie d'empilement ont été d'un appui certain mais leur validité dépend énormément du modèle initial et des contraintes sur les types de positions permises (spéciales ou générales). Il est évident que dans notre cas, le nombre important de degrés de liberté a pu conduire à de fausses solutions (faux minimums).

Le calcul des facteurs de structure faisant intervenir une distribution sphérique ou cylindrique des centres atomiques désordonnés, tel que l'a formulé Zachariasen [36], n'a pas été envisagé. Cette méthode a été appliquée avec succès pour démontrer la libre rotation avec symétrie sphérique du cyclopentane par Post, Schwartz et Fankuchen [37].

Le tableau 3.3 rend compte des tentatives de résolution de structure effectuées pour la cis-civettone.

TABLEAU 3.3 Schéma synoptique des tentatives de résolution de structure pour la cis-civettone



CAS DE L'EXALTOLIDE

L'exaltolide, ou cyclopentadécanolide ($C_{15}H_{28}O_2$), est un musc macrocyclique de synthèse (F. $32^{\circ}C$). Les techniques de recristallisation en solution, ainsi que les procédés appliqués à la civettone n'ayant donné aucun résultat, des monocristaux adéquats ont été obtenus par sublimation. Après chauffage à $50^{\circ}C$ de 50 mg. de substance sous un vide d'environ 10^{-2} mm de Hg pendant 10 heures, on a obtenu une couche de 0,1 à 0,2 mm d'épaisseur, d'apparence vitreuse, dont chaque fragment s'est avéré être monocristallin.

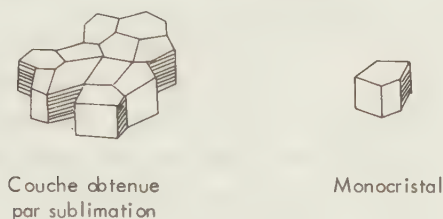


Figure 3.10 Aspect morphologique des cristaux d'exaltolide sublimés.

L'abaissement rapide des intensités diffractées avec l'augmentation de l'angle θ n'a pas permis l'exploitation de photos de Weissenberg. Des photos de précession effectuées sur un monocristal d'assez grande taille ($\bar{r} = 0,25$ mm) avec un dispositif de refroidissement permettant de travailler à une température de $0^{\circ}C$, ont permis de déterminer les valeurs approximatives des paramètres cristallins ainsi que les conditions d'extinction.

Paramètres cristallographiques à $0^{\circ}C$:

$$a = 8,69 \text{ \AA}$$

$$b = 16,71 \text{ \AA}$$

$$c = 5,49 \text{ \AA}$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$$

$$d_c = 0,948 \text{ gr} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$Z = 2$$

Conditions de présence :

$$h \ k \ l : \text{ pas de conditions}$$

$$0 \ k \ l : k + l = 2n$$

$$h \ 0 \ l : \text{ pas de conditions}$$

$$h \ k \ 0 : h + k = 2n$$

$$h \ 0 \ 0 : (h = 2n)$$

$$0 \ k \ 0 : (k = 2n)$$

$$0 \ 0 \ l : (l = 2n)$$

Comportement en fonction de la température



A -33°C on observe un changement de phase qui conduit à un état polycristallin. Tout en conservant son apparence monocristalline, le cristal devient opaque à la température de transition, indépendamment de la vitesse à laquelle la température varie au point de transition.

La figure 3.11 montre clairement la disparition de l'intensité diffractée pendant et après le changement de phase (le pic central a été enregistré exactement au passage du point critique).

Figure 3.11 Enregistrement de l'intensité de la réflexion (1 1 1) par un balayage $\theta-2\theta$. (Echelle logarithmique)

Ambiguïté dans le choix du groupe d'espace

Les conditions de présence des réflexions ainsi que l'orthogonalité des axes cristallographiques correspondent à un système orthorhombique. Le groupe d'espace Pnn2 (No 34) présente les mêmes extinctions que celles observées mais est incompatible avec le nombre de groupements formulaires par maille. La mesure des intensités équivalentes, elle, est en accord avec une symétrie mmm (orthorhombique). Les tests ont été effectués pour 7 réflexions, d'intensité moyenne à forte, à des températures de 0 et -20°C . Dans tous les cas, on observe bien les 8 intensités équivalentes propres à une symétrie orthorhombique avec des variations relatives de l'ordre de 8% au maximum. Ceci implique donc la présence d'une structure désordonnée puisque la molécule ne possède pas de symétrie interne suffisante pour être située en position spéciale.

L'hypothèse de la présence d'un système monoclinique pseudo-orthorhombique a été envisagée. Il en découle que les extinctions observées ne sont pas dues aux éléments de symétrie inhérents au groupe d'espace mais à des positions particulières des molécules par rapport aux principaux plans cristallographiques. Ainsi, parmi les groupes monocliniques possédant

2 positions de Wickoff, trois peuvent être envisagés dans le cas qui nous préoccupe : Pm , $P2_1$ et $P2$.

Collection des intensités et statistique de Wilson

Une collection des intensités, étendue à $1/4$ de la sphère de réflexion ($\pm h, k, l$), a été enregistrée à une température de $0^\circ C$. Les conditions de mesure et paramètres cristallographiques à cette température sont mentionnés dans l'annexe I c. La réduction des données, partant sur 696 réflexions considérées comme uniques dans le cas de l'hypothèse monoclinique, nous a procuré 232 réflexions observables : $|F_o| \geq \sigma(F_o)$ (soit environ 116 pour un système orthorhombique).

Le facteur d'agitation thermique global B , calculé selon la statistique de Wilson est de $25 \text{ \AA}^2$. Cette valeur élevée est hautement significative d'un phénomène de désordre, de même que la forte diminution des intensités avec l'angle θ . D'autre part, l'analyse des valeurs de $|E|$ n'a pas permis de décider si la distribution est centrique ou non.

Vérification de l'hypothèse monoclinique par optimisation de l'empilement

Toute résolution par les méthodes directes étant incertaine en raison du faible nombre de données significatives et de l'incertitude liée au choix du groupe d'espace, nous avons effectué des calculs d'optimisation de géométrie et de minimisation de l'énergie d'empilement pour les groupes d'espace monocliniques Pm , $P2_1$ et $P2$.

Les résultats obtenus par cette méthode sont représentés dans la fig. 3.12 pour les groupes $P2_1$ et $P2$. L'énergie d'empilement du modèle dans Pm étant beaucoup plus grande que pour les deux autres groupes, sa représentation n'a pas été rapportée.

Le calcul des facteurs de structure dans les plans avec un indice nul, à partir des positions atomiques optimisées, n'explique pas les extinctions observées. La seule possibilité reste donc un système orthorhombique ($Pnn2$) avec désordre.

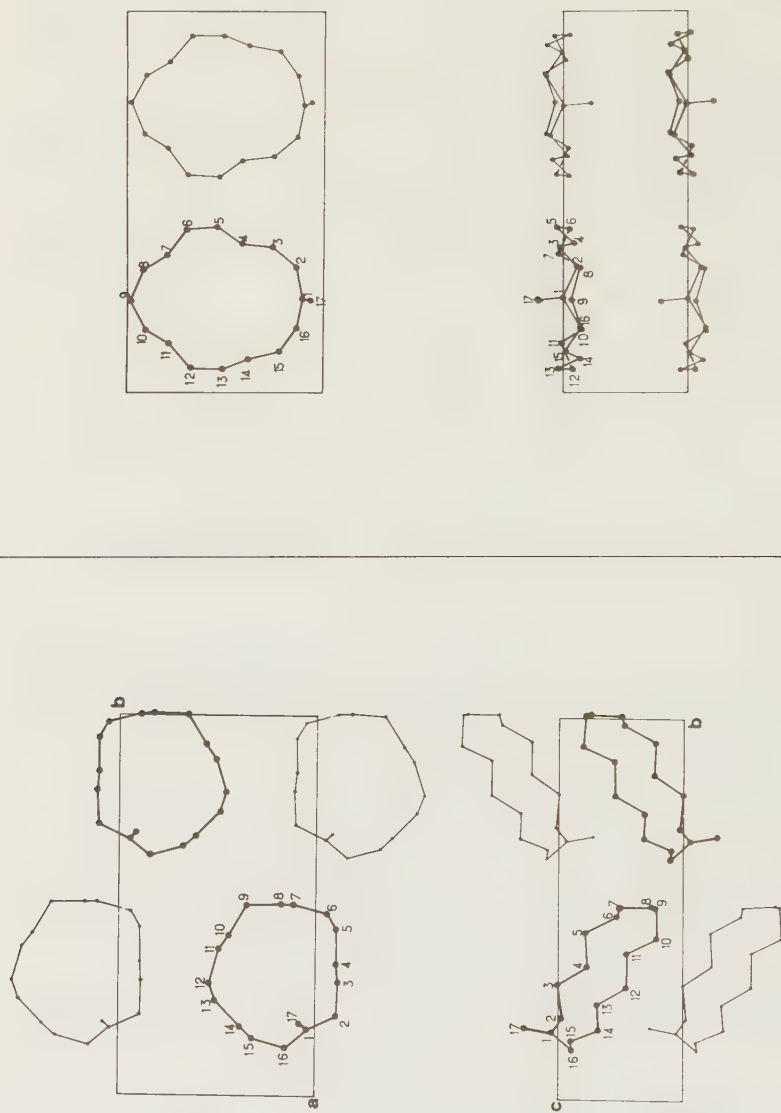


Figure 3.12 Possibilité d'empilement d'énergie minimum dans $P2_1$ (à gauche) et $P2$ d'un modèle moléculaire de l'exaltolide

CAS DE LA MUSCONE

La muscone, ou 3-méthyl-cyclopentadécane (C₁₆H₃₀O) a un F. de -14, -15°C. Cette caractéristique implique que la production de monocristaux doit s'effectuer 'in situ'. La technique adoptée ici s'inspire des travaux de Renaud & Fourme [38] appliquée sur un diffractomètre automatique. Ce mode de préparation de monocristaux par fusion de zone est ici très délicat car la muscone présente un phénomène important de surfusion. En effet, si la température est abaissée lentement, le premier germe apparaît vers -25°C et se développe rapidement alors que pour la fusion, l'édifice cristallin commence à se détruire à -15°C. Dans ces conditions, le contrôle de la propagation de l'interface solide-liquide lors de la croissance est très délicat.

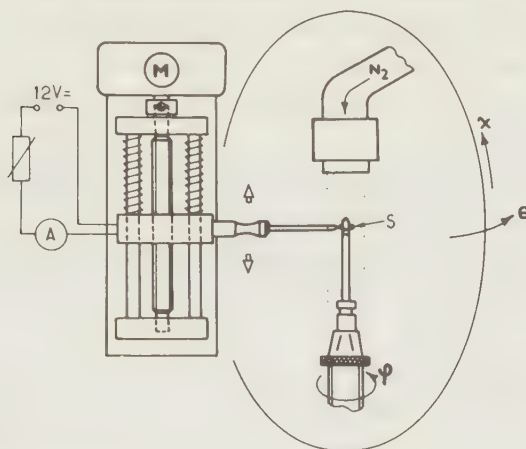


Figure 3.13 Schéma du dispositif de fusion de zone utilisé pour l'obtention de monocristaux de muscone sur un diffractomètre à 4 cercles.
(S : spire chauffante)

Les essais ont été effectués sur des échantillons de substance enfermés dans des capillaires en verre de Lindemann de 0,3 mm de diamètre, remodelés à leur extrémité en forme de cône sans aspérité tant extérieure qu'intérieure. La substance est amenée au bout du capillaire par centrifugation. L'observation entre polaris croisés permet de contrôler la croissance et, une fois le cristal formé, d'observer les extinctions optiques en faisant tourner celui-ci autour de l'axe Y du diffractomètre. Un monocristal de muscone a pu ainsi être

obtenu et les intensités ont été mesurées à une température de -100°C . Les paramètres cristallographiques et les conditions de mesure sont mentionnés dans l'annexe I d.

Comme dans le cas de l'exaltolide, on observe une décroissance rapide des intensités en fonction de l'angle θ . De ce fait, seules les réflexions avec $\theta \leq 15^{\circ}$ ont été mesurées. Les intensités des réflexions sont en accord avec une symétrie orthorhombique. Les tests ont été effectués pour 4 réflexions à plusieurs températures. Dans tous les cas on observe les 8 intensités équivalentes correspondant à une symétrie mmm avec des variations relatives de l'ordre de 10%. La collection a été étendue à la moitié de la sphère de réflexion ($\pm h, \pm k, l$) comme si l'on avait un système triclinique. 604 réflexions, considérées alors comme uniques, ont été enregistrées. La réduction des données a été pratiquée dans le groupe $P\bar{1}$. 336 réflexions ont pu être considérées comme observables : $|F_o| \geq \sigma(F_o)$. L'analyse statistique de Wilson conduit à un facteur de température global B de $14 \text{ \AA}^2$. Nous nous trouvons dans les mêmes cas d'ambiguïté que pour l'exaltolide :

- forte agitation thermique
- nombre de groupements formulaires par maille ($Z = 2$) incompatible avec une symétrie orthorhombique
- symétrie moléculaire insuffisante pour envisager une position spéciale sans désordre
- bruit de fond important lors de la mesure des intensités diffractées
- très peu de réflexions significatives (environ 84 observables pour une symétrie mmm)
- ambiguïté sur le type de distribution ne permettant pas d'envisager une résolution par les méthodes directes

Aucune méthode de minimisation de l'énergie d'empilement n'a été tentée en raison de l'incertitude sur le choix du groupe d'espace adopté.

GÉNÉRALISATION SUR LE MODE D'EMPILEMENT DES MUSCS MACROCYCLIQUES A 15, 16 ET 17 CHAINONS

Il ressort des observations faites sur les trois muscs macrocycliques étudiés dans ce chapitre que tous démontrent l'existence d'une phase plastique dans le domaine de température accessible à l'expérience. Dans chaque cas, seul un désordre statistique, ou une libre rotation des molécules peut expliquer la symétrie spatiale observée. Les coefficients d'empilement calculés pour la civettone, la muscone et l'exaltolide valent respectivement 0,723, 0,720 et 0,683. L'hypothèse d'une libre rotation serait la plus probable dans le cas de l'exaltolide, seule substance pour laquelle nous avons pu observer le point de

transition. La civettone semble conserver cet état hautement symétrique jusqu'à une température assez basse alors que la muscone présente des phénomènes d'augmentation de mosaïcité, tendant à déformer le profil des pics réfléchis, avec l'abaissement de température. Nous pouvons donc penser que le coefficient d'empilement est directement proportionnel à la stabilité de la phase plastique.

D'autre part, la taille importante des molécules semble nécessiter une rupture complète de l'édifice cristallin lors du passage à un empilement de plus basse symétrie. L'obtention d'un état polycristallin lors du passage du point de transition de l'exaltolide et la dégradation des cristaux de muscone avec l'abaissement de température renforcent cette idée.

Il est frappant de comparer les résultats que nous avons obtenus pour la muscone (cycle à 15) et l'exaltolide (cycle à 16) avec ceux obtenus par Groth [39] pour la cyclopentadécanone et la cyclohexadécanone. Le tableau 3.4 met en évidence la similitude des paramètres cristallins et les phénomènes de désordre liés aux incompatibilités entre symétrie spatiale et nombre de groupements fonctionnels par maille, qui semblent typiques des cétones macrocycliques à 15, 16 et 17 chaînons.

Tableau 3.4

Composé	Paramètres de la maille			Système cristallin	Z
	a	b	c		
Muscone	5,6	8,2	17,2	orthorhombique	2
Exaltolide	5,5	8,7	16,7	orthorhombique	2
Cyclopentadécanone	5,6	7,8	16,0	orthorhombique	2
Cyclohexadécanone	5,4	8,3	16,9	orthorhombique	2

Nous avons vu que pour la civettone, il était possible de décrire l'empilement en termes de système compact comparable à un empilement de sphères. Le même raisonnement peut être appliqué aux cas de la muscone et de l'exaltolide. La haute symétrie associée à la présence d'une phase plastique doit également être vérifiée pour ces derniers. En effet, il existe une combinaison des vecteurs de translation de la maille qui permet d'envisager les quatre systèmes (muscone, exaltolide, cyclopenta- et cyclohexadécanone) en termes de maille hexagonale compacte déformée. Cet empilement serait du type 'double hexagonal

compact', c'est-à-dire une répartition des plans de base selon une périodicité ABAC..., dont le rapport c/a idéal vaut 3,27 (voir relation 3.4 p. 29). Le tableau 3.5 montre avec évidence, la similitude de ces quatre systèmes et les déformations qui en résultent.

Tableau 3.5

Composé	Valeur des paramètres dans une indexation hexagonale déformée			c/a
	a'	a''	α	
Musccone	5,56	4,95	124	3,27
Exaltolide	5,50	5,14	122	3,14
Cyclopentadécane	5,60	4,80	126	3,08
Cyclohexadécane	5,40	4,95	123	3,26

Le rapport c/a est calculé en prenant $a = (a' + a'')/2$. a' et a'' représentent les valeurs déformées d'un paramètre a idéal pour un système hexagonal. Ils sont calculés à partir du système orthorhombique (où $a_0 > b_0 > c_0$) comme suit :

$$a' = a_0 ; \quad a'' = \frac{\sqrt{a_0^2 + b_0^2}}{2} ; \quad (c = c_0)$$

(transformation classique d'une maille orthohexagonale double en maille hexagonale primitive mais ici, $a_h \neq b_0/\sqrt{3}$ à cause de la déformation)

CHAPITRE 4 :

STRUCTURES CRISTALLINES ET MOLECULAIRES

DES MUSCS MACROCYCLIQUES DERIVES

CHOIX DES DERIVES

La structure moléculaire des principaux muscs macrocycliques n'a pas pu être résolue en raison du mode d'empilement désordonné qu'adoptent ces molécules dans la phase plastique. Afin de pouvoir mener à bien notre étude structurale, un certain nombre de dérivés ont été considérés pour lesquels le substituant ne devrait pas affecter fortement la conformation générale du macrocycle. Par exemple, les cétones se condensent facilement avec des substances de formule générale RNH_2 [41] pour former une liaison carbone-azote préservant l'hybridation sp^2 du carbone et conduisant généralement à des produits cristallins de point de fusion plus élevé. Une restriction se présente pour l'exaltolide puisqu'une telle réaction conduirait à l'obtention d'une amide avec rupture consécutive du cycle. Le cas d'un dérivé de l'exaltolide ne sera donc pas abordé dans ce travail.

Nous avons préparé et étudié les conditions de recristallisation des dérivés suivants de la muscone : oxime, semicarbazone, phényl-semicarbazone, p-nitrophénylhydrazone et 2,4-dinitrophénylhydrazone (DNPH). Parmi ceux-ci, seul le dérivé DNPH a fourni des monocristaux adéquats. Tous les autres tendent à recristalliser sous forme d'agglomérats de très fines aiguilles sauf l'oxime qui se présente sous forme huileuse à la température ambiante. La synthèse des dérivés DNPH de la civettone a été entreprise par les laboratoires de la maison Firmenich qui nous a aimablement fourni 3 mg. de l'isomère cis et 8 mg. de l'isomère trans.

IMPLICATIONS CRISTALLOGRAPHIQUES DUES A LA CONFORMATION PARTICULIERE DU SUBSTITUANT DNPH

Les méthodes propres à la détermination structurale de ce type de molécules font appel, en première analyse, à la distribution statistique des intensités selon le formalisme de Wilson. Pour que cette statistique ne soit pas erronée, la distribution des atomes dans la

maille doit être aléatoire. Or, la présence du groupement DNPH impose une distribution non aléatoire à plus de 50% des atomes contribuant au pouvoir de diffusion total de la molécule. L'analyse statistique de Wilson présente alors des déformations importantes pour certaines zones de $(\sin \theta / \lambda)^2$. Dans notre cas, ces déformations sont liées à la répétition, dans un même plan, de distances interatomiques caractéristiques des composés aromatiques. Le calcul d'un facteur de diffusion sphérique moyen pour un groupe d'atomes de géométrie connue permet d'envisager une correction partielle de ces anomalies. Le calcul des facteurs de structure normalisés à partir des valeurs de F_0 est défini par la relation :

$$E_0^2 = F_0^2 / \langle I \rangle \quad 4.1$$

où $\langle I \rangle$ est l'intensité attendue d'une réflexion donnée

Pour une distribution au hasard de n atomes, $\langle I \rangle$ est donné par la statistique de Wilson :

$$\langle I \rangle = \epsilon \sum_{i=1}^n f_i^2 \quad 4.2$$

f_i étant le facteur de diffusion atomique de l'atome i

et ϵ un facteur (entier) fonction de la symétrie du groupe d'espace

Si la distribution des atomes dans la maille n'est pas aléatoire, f_i peut être remplacé par g_i , appelé facteur de diffusion sphérique moyen du groupe i . Ce facteur g_i , pour un groupe d'atomes de géométrie connue, est donné par :

$$g_i^2 = \sum_{jk} \frac{f_j f_k \sin(t \cdot r_{jk})}{t \cdot r_{jk}} \quad 4.3$$

où $t = 4\pi(\sin \theta / \lambda)$ et r_{jk} = distance entre les atomes j et k du groupe i .

La fig. 4.1 illustre ce type de correction, appelé également correction de Debye, pour le dérivé DNPH de la muscone et montre son influence sur le facteur de température global B calculé d'après la pente de la courbe de Wilson.

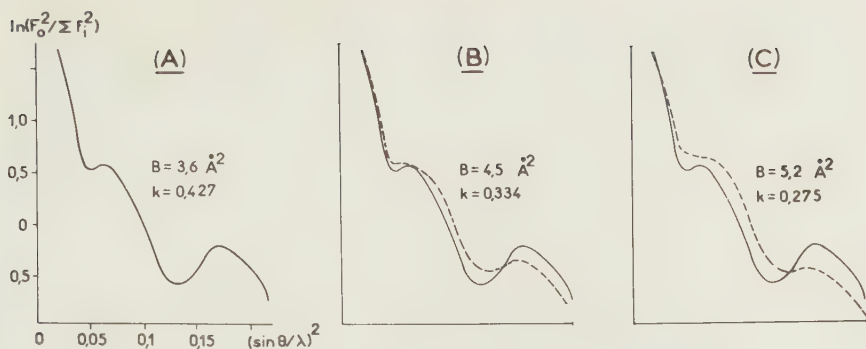


Figure 4.1 Influence du facteur de diffusion sphérique moyen sur la statistique de Wilson (exemple avec le dérivé DNPH de la muscone)

(A) : courbe de Wilson

(B) : correction de Debye pour le groupe DNPH d'après une géométrie observée par Tabata [43]

(C) : correction de Debye pour la molécule entière (le groupe macrocyclique étant issu d'une optimisation de géométrie d'un modèle moléculaire)

De plus, la présence d'un tel substituant donne lieu à un autre type de complication au niveau de la reconstitution de la densité électronique par synthèse de Fourier à partir des valeurs de E . Il est connu que la présence d'un groupement plan constituant en un ou plusieurs cycles aromatiques du type benzène, par exemple, fait apparaître dans les E-map un faux pic central, d'intensité équivalente aux pics représentant les positions atomiques, si bien que l'image obtenue est une sorte de mosaïque hexagonale et non une image discrète de la molécule. Dans notre cas, ce phénomène est bien observé et prend des dimensions telles que l'on a obtenu jusqu'à 70 pics répartis dans un plan unique selon une distribution hexagonale multiple.

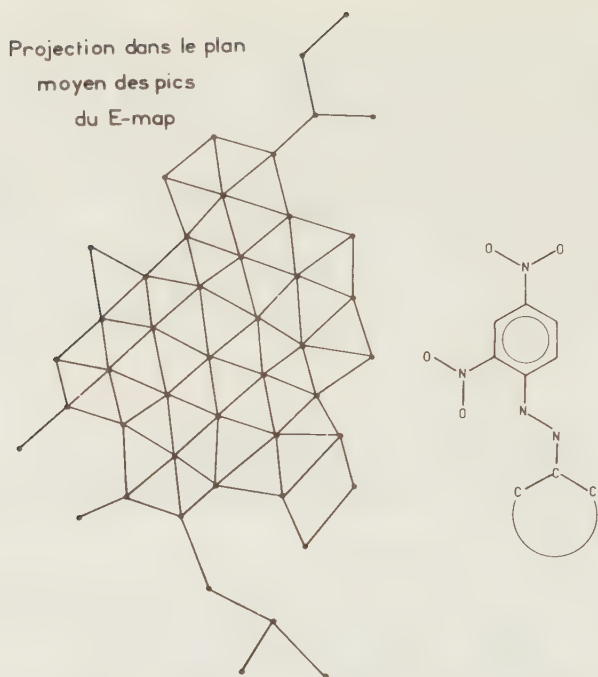


Figure 4.2 Exemple de solution résultant des méthodes directes pour les
dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones

POLYMORPHISME DU DERIVE DNPH DE LA *cis*-CIVETTONE

La 2,4-dinitrophénylhydrazone de la *cis*-civettone (DNPCC) cristallise sous forme de prismes allongés de couleur jaune-orange. Une étude photographique préliminaire a montré l'existence d'un polymorphisme pour ce dérivé. Les formes α et β ont été obtenues par recristallisation, respectivement dans l'acétone ou dans l'acétonitrile. Les données cristallographiques s'y rapportant sont rassemblées dans le tableau 4.1.

Tableau 4.1

	Forme α	Forme β
Formule brute	$C_{23}H_{34}N_4O_4$	$C_{23}H_{34}N_4O_4$
Poids moléculaire (gr/mole)	430, 55	430, 55
Point de fusion ($^{\circ}$)	109	109
Solvant de recristallisation	Acétone	Acétonitrile
Température ($^{\circ}C$)	-100	20
a (σ a) ($\text{\AA}$)	6, 279 (5)	7, 950 (2)
b (σ b) ($\text{\AA}$)	12, 605 (8)	8, 405 (2)
c (σ c) ($\text{\AA}$)	15, 253 (10)	18, 233 (4)
α (σ α) ($^{\circ}$)	105, 49 (7)	100, 28 (2)
β (σ β) ($^{\circ}$)	100, 31 (6)	92, 29 (3)
γ (σ γ) ($^{\circ}$)	91, 23 (7)	94, 18 (2)
Système cristallin	triclinique	triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Volume ($\text{\AA}^3$)	1141, 72	1193, 80
Z	2	2
F_{000}	464	464
d_{20}^{000} (gr/cm ³)	1, 190	1, 218
d_{calc}^t (gr/cm ³)	1, 197	1, 252

STRUCTURE CRISTALLINE ET MOLECULAIRE DU DERIVE DNPH DE LA CIS-CIVETTONE RECRISTALLISE DANS L'ACETONE (DNPCC-a)

Partie expérimentale

Un cristal de la forme *a*, de dimensions 0,10 x 0,18 x 0,29 mm, a été obtenu par évaporation lente dans l'acétone. La collection des intensités a été effectuée à -100°C. Un asservissement électromécanique nous a permis d'effectuer la descente en température d'une manière linéaire de 25 à -100°C à raison de 5°C/h. Un enregistrement graphique des intensités de 4 réflexions tests toutes les 2 heures nous a permis de contrôler qu'aucune modification importante n'apparaissait dans la constitution du cristal ainsi que sur le profil des pics lors de l'abaissement de température. Les conditions de mesure pour la collection des intensités figurent dans l'annexe Ie.

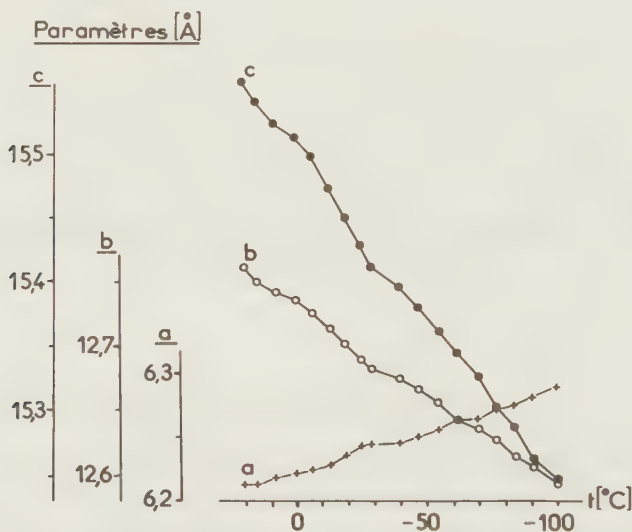


Figure 4.3 Evolution des paramètres de la maille en fonction de la température

Résolution de la structure

Après réduction des 2119 réflexions uniques mesurées, 1421 répondent au critère $|F_o| \geq 2 \sigma(F_o)$. La statistique de Wilson présente une déformation importante pour une valeur de $(\sin \theta / \lambda)^2$ de 0,134 et conduit à un facteur de température global B de 2,0 Å². Le choix d'un groupe centrosymétrique est bien confirmé par l'analyse de la distribution des facteurs de structure normalisés.

Différents calculs ont été réalisés à l'aide des programmes de méthodes directes du système X-RAY 76 sans donner d'autres résultats qu'une distribution des pics (E-map) en mosaïque hexagonale plane comprenant presque toujours un pic important à l'origine.

Des facteurs de diffusion sphérique moyens ont été calculés pour deux groupes : un de 17 atomes, correspondant au fragment DNPH, à partir d'une géométrie observée par Tabata [43] et un autre, de 18 atomes, correspondant au macrocycle tel qu'il est ressorti d'une optimisation "Force Field". Cependant, contrairement à toutes les recommandations sur l'utilisation du système MULTAN 74, l'introduction de ces facteurs de diffusion sphérique (que ce soit pour l'un, l'autre ou les deux groupes) dans le calcul des facteurs de structure normalisés n'a pas conduit à la solution.

Dans notre cas, 29 atomes, sur un total de 31 (non-hydrogènes) ont pu être localisés dans un E-map calculé à partir de 300 valeurs de E et 2000 relations $\sum 2.50$ réflexions avec une valeur $|E|$ faible ou nulle ont été utilisées pour le test "Psi Zéro". L'imposition d'un facteur d'échelle à chaque groupe de réflexions possédant la même parité a permis d'obtenir une moyenne des $|E|^2$ de 1 pour chacun d'eux. Le groupe d'espace $P\bar{1}$ ne contenant pas d'élément de symétrie translationnel, les FOM ont été pondérées de la manière suivante: 0,8 pour les absolues, 1,0 pour le test "Psi Zéro" et 1,2 pour les résiduelles.

Ainsi, sur les 8 ensembles engendrés par le programme MULTAN, celui ayant la plus haute 'combined FOM' a conduit à la solution. Les réflexions de l'ensemble de départ et leurs phases associées ayant conduit à ce résultat figurent dans le tableau 4.2

Tableau 4.2

No symbolique	h	k	l	Φ	type
1	1	-3	-1	+	O
3	2	-7	-1	+	O
20	4	4	-9	+	O
5	2	-6	-2	+	S
104	2	4	-2	+	S
203	2	-8	0	+	S
6	4	4	3	-	A
7	4	3	3	+	A
38	3	1	-1	-	A

O : réflexion participant à la définition de l'origine ; S : semi-invariant de structure ;

A : autre réflexion faisant partie de l'ensemble de départ

Les deux atomes non-observés dans le E-map ont été trouvés par synthèse de Fourier, calculée à partir des positions des 29 autres. Les affinements ont été poursuivis sur 1167 réflexions considérées comme observables : $|F_o| > 6,0$ et $|F_o| \geq 3\sigma(F_o)$. L'affinement des coordonnées et des facteurs de température anisotropes a été réalisé sur deux fractions de molécule, alternativement, en raison de l'occupation importante en mémoire (280 paramètres, sans les atomes d'hydrogène, pour un affinement de la matrice complète étendu à toute la molécule). Le choix, arbitraire, de la fragmentation a été le suivant : un groupe de 17 atomes correspondant au macrocycle (C(1)-C(17)), et un groupe de 14 atomes correspondant au DNPH (C(18)-C(23); O(1)-O(4); N(1)-N(4)). Les positions des H ont été calculées puis affinées en maintenant leur facteur d'agitation thermique isotrope U à 0,0633 ($B = 5 \text{ \AA}^2$).

Valeurs finales des facteurs de confiance: $R = 0,107$; $R_w = 0,039$ ($w = 1/\sigma^2(F_o)$)

Valeurs finales des "déplacements/erreur" moyens : 0,52 pour le macrocycle
0,49 pour le groupe DNPH

Résultats

Les coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique figurent dans les tableaux 4.3 et 4.4. Le numérotage des atomes se réfère à la fig. 4.4.

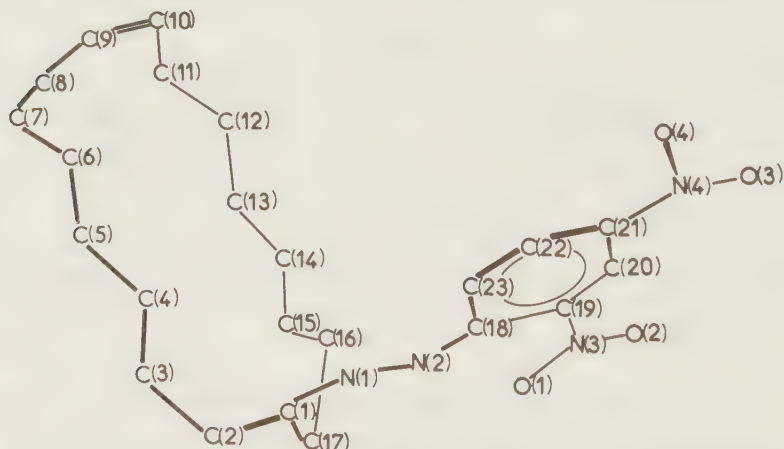


Figure 4.4 Numérotage des atomes (les hydrogènes sont répertoriés en se référant aux nom et numéro de l'atome porteur. Si plusieurs H sont liés au même atome, ils sont identifiés par le chiffre 1 ou 2)

Tableau 4.3 DNPHCc-a. Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique ($\times 10^4$) avec leurs déviations standard.

Les facteurs d'agitation thermique sont de la forme : $\exp \{-2\pi^2 (U_{11}^2 a^{*2} + \dots + 2U_{23}^k l b^* c^*)\}$

ATOME	X	Y	Z	U11	U22	U33	U12	U13	U23
C(1)	7800(15)	4480(8)	4584(5)	296(52)	542(52)	420(60)	-137(52)	-43(50)	136(49)
O(2)	5566(10)	7672(8)	5158(7)	505(28)	724(70)	323(63)	-145(55)	-96(54)	225(50)
C(3)	-1262(16)	2094(8)	2503(7)	446(52)	550(70)	492(74)	-107(51)	-26(58)	156(59)
C(4)	-2226(15)	1944(7)	2012(7)	349(59)	470(60)	434(62)	-113(47)	-91(56)	-85(51)
N(1)	7251(16)	4741(8)	2056(8)	276(66)	247(67)	514(21)	72(49)	17(59)	225(57)
N(2)	6910(17)	4511(8)	2856(8)	279(76)	270(77)	476(95)	-28(60)	38(61)	65(63)
N(3)	6036(19)	3958(9)	4214(9)	396(89)	276(67)	401(37)	9(61)	-26(73)	91(61)
N(4)	-1000(19)	2040(9)	2769(27)	249(80)	270(71)	536(98)	99(60)	68(79)	38(72)
C(1)	8912(20)	5785(11)	2123(10)	255(90)	474(90)	537(39)	73(69)	59(76)	315(79)
C(2)	9228(20)	5527(11)	2185(11)	641(98)	290(89)	581(98)	-67(80)	114(94)	104(79)
C(3)	8717(20)	6027(12)	2019(11)	302(93)	512(92)	617(98)	223(91)	364(98)	111(87)
C(4)	6349(22)	6725(11)	328(11)	294(94)	437(97)	632(90)	77(73)	5(89)	23(86)
C(5)	5706(30)	7862(13)	660(12)	326(93)	664(93)	732(93)	77(93)	153(98)	453(97)
C(6)	3418(32)	7962(15)	396(17)	635(98)	835(98)	790(98)	65(96)	181(98)	367(98)
C(7)	2695(30)	9046(12)	222(11)	742(93)	422(93)	743(38)	292(83)	-293(98)	146(93)

Tableau 4.3 (suite)

ATOME	X	Y	Z	U11	U22	U33	U12	U13	U23
C(8)	2911(20)	20234(12)	1064(12)	712(28)	569(98)	588(98)	31(94)	-180(98)	49(97)
C(9)	1405(31)	9885(15)	1872(20)	590(39)	511(98)	1377(99)	-12(92)	237(98)	-211(92)
C(10)	1797(24)	9995(12)	2522(12)	826(38)	172(64)	1127(98)	5(93)	648(98)	-26(98)
C(11)	3931(45)	10235(13)	3154(12)	2133(38)	333(98)	455(98)	-215(93)	491(93)	173(39)
C(12)	4915(24)	9191(16)	3429(12)	1177(98)	954(68)	400(98)	-555(96)	448(98)	-292(98)
C(13)	5924(34)	9483(19)	4054(11)	1124(98)	1625(99)	221(98)	-943(93)	207(98)	108(93)
C(14)	7856(24)	8428(16)	4433(11)	452(38)	1237(68)	276(98)	119(98)	237(87)	-27(98)
C(16)	9772(0)	5932(0)	7671(0)	2278(0)	192(0)	1317(0)	291(0)	-1667(0)	-335(0)
C(17)	10524(20)	5548(11)	2990(11)	258(78)	375(85)	552(92)	-35(66)	74(73)	158(75)
C(18)	5085(22)	3956(11)	2833(10)	259(94)	432(91)	423(98)	62(75)	83(82)	90(79)
C(19)	4574(20)	2870(9)	2022(0)	261(88)	82(69)	501(98)	-85(61)	16(82)	24(66)
C(20)	2612(12)	2120(10)	2605(0)	66(75)	273(74)	417(93)	25(62)	49(73)	16(65)
C(21)	1116(20)	2815(10)	2794(11)	119(34)	192(70)	679(98)	-4(62)	137(87)	-29(77)
C(22)	1541(20)	3056(10)	1967(3)	216(82)	245(75)	299(99)	-10(63)	82(70)	-20(64)
C(23)	2455(22)	2568(10)	2012(2)	458(98)	240(76)	295(96)	160(72)	5(78)	86(65)

Tableau 4.4 DNPHCc-a. Coordonnées finales ($\times 10^4$) des atomes définis avec un facteur d'agitation thermique isotrope de la forme : $\exp(-8\pi^2 U \cdot \sin^2 \theta / \lambda^2)$ U(H) = 0,0633 Å² et U(C15) = 0,175 Å²

ATOME	X	Y	Z	ATOME	X	Y	Z
C1(1)	8513	7823	3501	H1(C11)	5120	10556	2783
H1(C2)	11019	5421	1137	H2(C11)	3940	10900	3791
H2(C2)	8330	4857	603	H1(C12)	3705	8852	3741
H1(C3)	9473	7272	1610	H2(C12)	5170	8571	2795
H2(C3)	9349	8709	399	H1(C13)	8151	9772	3727
H1(C4)	3550	6065	217	H2(C13)	6747	10163	4667
H2(C4)	5678	6042	1426	H1(C14)	9213	9706	4966
H1(C5)	6374	8522	1284	H2(C14)	8497	8118	4694
H2(C5)	6528	7991	95	H1(C15)	7084	7497	2363
H1(C6)	2772	7262	-241	H2(C15)	9492	8392	3282
H2(C6)	2620	7805	948	H1(C16)	11273	7342	4123
H1(C7)	3773	9268	-233	H2(C16)	8845	6548	4059
H2(C7)	1042	8950	-160	H1(C17)	11955	6205	2748
H1(C8)	4553	10124	1494	H2(C17)	10985	5291	3323
H2(C8)	2597	10800	887	H(C20)	2228	2985	4257
H(C9)	-323	9620	1325	H(C22)	329	2690	1316
H(C10)	469	9922	2910	H(C23)	3767	3740	1359
[*] coordonnées observées à partir d'un Fourier différentiel.				H(N2)	8145	4790	3506

Tableau 4.5 DNPCC-a GEOMETRIE MOLECULAIRE

Distances interatomiques (Å) et déviations standard :

O(1)-N(3)	1,26(2)	C(7)-C(8)	1,51(2)
O(2)-N(3)	1,21(2)	C(8)-C(9)	1,48(4)
O(3)-N(4)	1,23(2)	C(9)-C(10)	1,26(4)
O(4)-N(4)	1,23(2)	C(10)-C(11)	1,49(3)
N(1)-N(2)	1,38(2)	C(11)-C(12)	1,58(3)
N(1)-C(1)	1,28(2)	C(12)-C(13)	1,40(3)
N(2)-C(18)	1,32(2)	C(13)-C(14)	1,65(3)
N(3)-C(19)	1,45(2)	C(14)-C(15)	1,57(2)
N(4)-C(21)	1,48(2)	C(15)-C(16)	1,44(5)
C(1)-C(2)	1,53(2)	C(16)-C(17)	1,54(4)
C(1)-C(17)	1,51(2)	C(18)-C(19)	1,43(2)
C(2)-C(3)	1,50(2)	C(18)-C(23)	1,43(2)
C(3)-C(4)	1,48(2)	C(19)-C(20)	1,39(2)
C(4)-C(5)	1,57(2)	C(20)-C(21)	1,37(2)
C(5)-C(6)	1,44(3)	C(21)-C(22)	1,42(2)
C(6)-C(7)	1,52(3)	C(22)-C(23)	1,36(2)

Angles de valence :

N(2)-N(1)-C(1)	117,1(1,0)	C(10)-C(11)-C(12)	112,9(1,5)
N(1)-N(2)-C(18)	118,6(1,0)	C(11)-C(12)-C(13)	110,5(1,7)
O(1)-N(3)-O(2)	121,9(1,1)	C(12)-C(13)-C(14)	111,7(1,7)
O(1)-N(3)-C(19)	117,7(1,2)	C(13)-C(14)-C(15)	94,1(1,1)
O(2)-N(3)-C(19)	120,4(1,1)	C(14)-C(15)-C(16)	107,5(1,5)
O(3)-N(4)-O(4)	127,6(1,2)	C(15)-C(16)-C(17)	130,4(1,8)
O(3)-N(4)-C(21)	115,5(1,1)	C(1)-C(17)-C(16)	116,5(1,7)
O(4)-N(4)-C(21)	116,8(1,4)	N(2)-C(18)-C(19)	123,1(1,1)
N(1)-C(1)-C(2)	113,0(1,1)	N(2)-C(18)-C(23)	123,1(1,4)
N(1)-C(1)-C(17)	127,2(1,4)	C(19)-C(18)-C(23)	113,8(1,2)
C(2)-C(1)-C(17)	119,7(1,2)	N(3)-C(19)-C(18)	122,6(1,1)
C(1)-C(2)-C(3)	116,0(1,2)	N(3)-C(19)-C(20)	114,6(1,3)
C(2)-C(3)-C(4)	111,2(1,4)	C(18)-C(19)-C(20)	122,8(1,1)
C(3)-C(4)-C(5)	113,8(1,3)	C(19)-C(20)-C(21)	119,0(1,4)
C(4)-C(5)-C(6)	115,7(1,5)	N(4)-C(21)-C(20)	119,7(1,5)
C(5)-C(6)-C(7)	118,1(1,6)	N(4)-C(21)-C(22)	118,5(1,2)
C(6)-C(7)-C(8)	116,8(1,5)	C(20)-C(21)-C(22)	121,8(1,2)
C(7)-C(8)-C(9)	111,0(1,5)	C(21)-C(22)-C(23)	117,7(1,1)
C(8)-C(9)-C(10)	129,3(1,8)	C(18)-C(23)-C(22)	124,7(1,4)
C(9)-C(10)-C(11)	126,0(2,3)		

Tableau 4.6

DNPHCC- a .PLANS MOYENS

Les plans moyens ont été calculés par le programme LSQPL (X-RAY 76) selon la méthode décrite par Shamaker & coll. [44] . L'équation des plans, telle que nous la donnons, se réfère à l'espace direct d'après la relation :

$$Px + Qy + Rz = S \quad 4.4$$

x, y et z étant les coordonnées relatives des points appartenant au plan. La déviation standard des atomes par rapport au plan moyen est exprimée par σ_p en (Å) . Les numéros des plans se réfèrent aux groupes d'atomes suivants :

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 1) groupe DNPH, y compris C(1), C(2) et C(17) | 5) C(8), C(9), C(10), C(11) |
| 2) macrocycle (C(1) à C(17)) | 6) C(10), C(11), C(12), C(13), C(14) |
| 3) N(1), C(1), C(2), C(17) | 7) C(13), C(14), C(15), C(16), C(17) |
| 4) C(2), C(3), C(4), C(5), C(6), C(7) | |

Plan No	P	Q	R	S	σ_p
1	-3,201	10,437	1,894	3,099	0,105
2	4,744	8,047	-5,148	8,260	0,450
3	-3,804	10,039	0,407	2,089	0,008
4	-1,305	1,435	14,138	1,276	0,028
5	-1,309	12,128	-0,543	11,725	0,010
6	-3,824	0,815	12,827	3,344	0,048
7	5,289	5,636	0,135	9,009	0,078

Angles entre les plans

	2	3	4	5	6	7
1	81,8	9,5	62,8	19,6	55,1	89,0
2		87,0	83,6	62,3	63,8	22,7
3			69,8	25,3	58,3	83,3
4				70,1	25,6	80,6
5					70,1	71,7
6						79,6

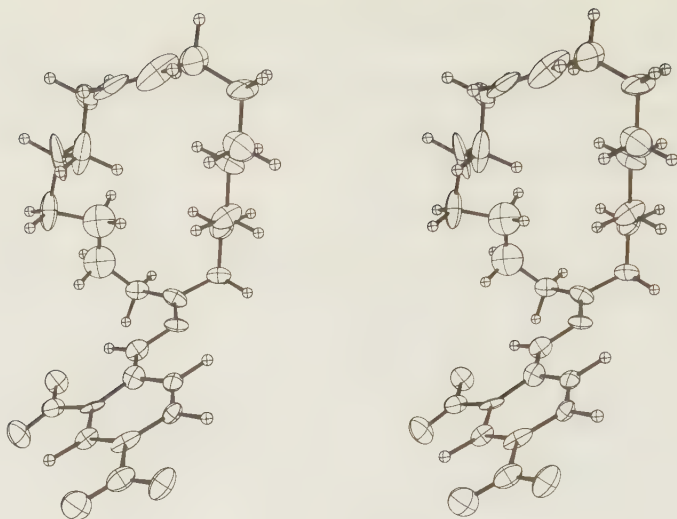


Figure 4.5 DNP HCC-a . Vue stéréoscopique de la molécule

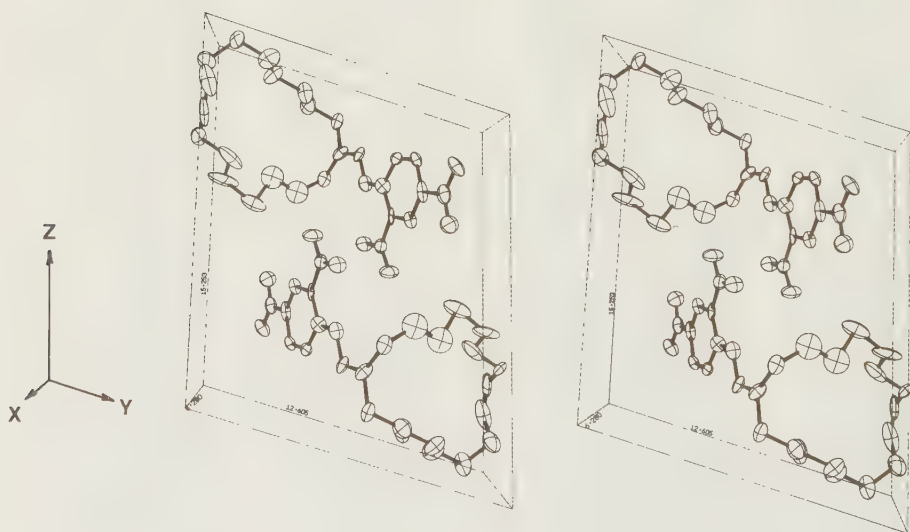


Figure 4.6 DNP HCC-a . Vue stéréoscopique de la maille.

L'origine se situe en bas, dans la coin arrière gauche.

Géométrie moléculaire

Lors de la résolution structurale, il n'a pas été possible d'attribuer un tenseur de vibration anisotrope à l'atome C(15) sans conduire à des distances interatomiques aberrantes ou à un déterminant négatif du tenseur. La position de cet atome, reportée dans le tableau 4.4, est celle observée par synthèse de Fourier calculée à partir des phases issues de tous les autres atomes. Son facteur de température a ensuite été affiné isotropiquement.

Le tableau 4.3 montre que l'anisotropie vibrationnelle est très élevée pour la plupart des atomes du macrocycle. Des déplacements moyens apparents de l'ordre de $0,4 \text{ \AA}$ sont significatifs d'un certain désordre. Conjointement à ce phénomène, on observe des distances C-C anormales variant de $1,40$ à $1,65 \text{ \AA}$, explicables par un déplacement statistique des positions atomiques selon une direction perpendiculaire au plan formé par trois atomes liés. Ces phénomènes de désordres partiels se répercutent également sur les angles de valence mais, néanmoins, la moyenne de 113° observée sur les carbones sp^3 est en accord avec la valeur proposée par Dale [17] pour les molécules cycliques saturées.

La conformation du macrocycle peut être décomposée en une suite de fragments comprenant plusieurs atomes coplanaires. Les jonctions entre ces fragments peuvent être décrites par la mise en commun de zéro, un ou deux atomes jouant le rôle de charnière. Le tableau 4.6 (plans 3 à 7) donne l'équation des plans moyens de chaque fragment et la figure 4.7 montre pour chacun d'eux, les orientations respectives de leur plan caractéristique.

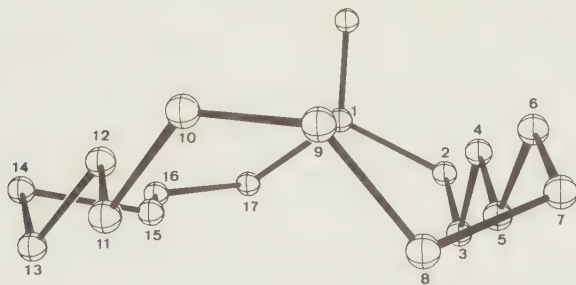


Figure 4.7 DNPCC-a. Vue parallèle au plan moyen du macrocycle

Le formalisme de Dale [17] convient peu à la description de cette conformation puisqu'il n'envisage pas comme probable une suite de liaisons anti-anti-gauche-anti-anti qui implique, si la liaison gauche est syn-clinale, la mise en commun de deux atomes charnières. Notre avis est quelque peu différent puisque cette situation est plus favorable (énergétiquement) qu'une suite de 2 liaisons gauches de même signe. Néanmoins, les prévisions de Dale

sur la conformation des macrocycles à nombre impair de carbones sont vérifiées dans le cas du cycle de la DNP HCC-a puisqu'il est possible de le décrire par une conformation quinquangulaire. D'une manière générale, cette conformation peut être représentée simplement si on trace la droite virtuelle passant par le milieu des liaisons de chaque fragment plan. On obtient ainsi un pentagone irrégulier (fig. 4.8). Les deux droites passant par les fragments comprenant les carbones sp^2 sont approximativement parallèles et sont reliées d'un côté (C(2) à C(7)) par une droite et de l'autre (C(11) à C(17)) par une ligne brisée. L'angle de cette dernière est imposé par la répulsion entre H transannulaires.

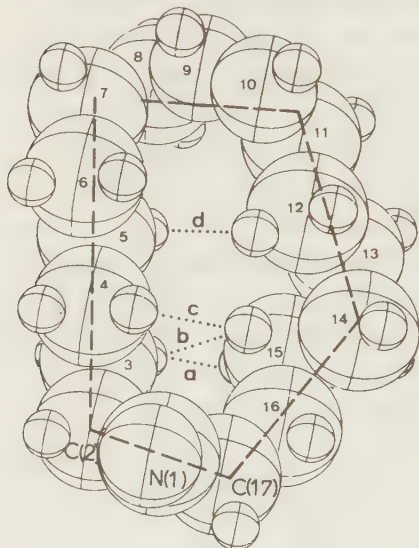


Figure 4.8 DNP HCC-a . Vue perpendiculaire au plan moyen du macrocycle. Le rayon des sphères est égal au rayon covalent des atomes correspondants. Seuls les contacts H...H transannulaires inférieurs à 2,8 Å sont mentionnés.

- | | | |
|----|------------------|--------|
| a) | H1(C3)...H2(C15) | 2,56 Å |
| b) | H1(C3)...H1(C15) | 2,72 Å |
| c) | H2(C4)...H1(C15) | 2,30 Å |
| d) | H1(C5)...H1(C12) | 2,56 Å |

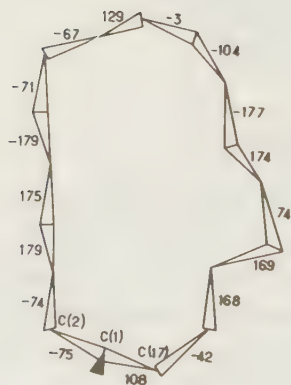


Figure 4.9 DNP HCC-a .

Angles de torsion du groupement macrocyclique

Convention : Il est possible de décrire la conformation en termes de notation condensée :

$[a b * c \dots]$ où $a, b, c, \dots$ représentent le nombre de liaisons par fragments plans successifs présents dans le cycle.

L'absence d'atome commun entre deux fragments consécutifs sera symbolisée par le chiffre 1, alors que la présence d'une liaison commune sera notée par un astérisque intercalé dans la suite des symboles. Ainsi, si N est égal au nombre d'astérisques, la somme $\{ (a + b + c + \dots) - N \}$ sera égale au nombre de liaisons du cycle.

Dans notre cas, le cycle de la DNP $\text{HCC-}a$ sera noté, en partant de C(1) et en suivant la numérotation : $[2\ 5\ 1\ 3\ *4\ *4]$. (Le choix du premier fragment est arbitraire puisque cette notation se prête à toutes les permutations cycliques).

L'influence du substituant sur le macrocycle se manifeste essentiellement par 2 contacts impliquant l'hydrogène du groupe hydrazo, c'est-à-dire : $\text{H}(\text{N}2) \dots \text{H}2(\text{C}16) = 2,15\ \text{\AA}$ et $\text{H}(\text{N}2) \dots \text{H}2(\text{C}17) = 1,97\ \text{\AA}$.

L'angle entre le plan moyen du macrocycle et le plan moyen du groupe DNPH, soit 82° , est également caractéristique des cétones à moyens et grands cycles [20 ; 46]. Nous pouvons donc penser que le substituant n'affecte pas d'une manière décisive la conformation générale du macrocycle.

Empilement moléculaire

Une analyse des contacts intermoléculaires montre que le mode d'empilement minimise les interactions entre substituants et macrocycles. Les forces de cohésion sont principalement du type Van der Waals et les interactions intermoléculaires ont lieu essentiellement entre atomes d'hydrogène appartenant aux macrocycles. On peut ainsi dénombrer quelque 25 "contacts" $\text{H} \dots \text{H}$ inférieurs à $2,8\ \text{\AA}$ par molécule.

Les plans moyens des deux groupements DNPH situés de part et d'autre du centre de symétrie ($1/2, 1/2, 1/2$) sont distants de $2,93\ \text{\AA}$ mais leur interaction se limite à trois contacts : $\text{O}(1) \dots \text{O}'(2) = \text{O}(2) \dots \text{O}'(1) = 3,17\ \text{\AA}$ et $\text{N}(3) \dots \text{N}'(3) = 3,09\ \text{\AA}$.

STRUCTURE CRISTALLINE ET MOLECULAIRE DU DERIVE DNPB DE LA CIS-CIVETTONE RECRISTALLISE DANS L'ACETONITRILE (DNPBCC- β)

Partie expérimentale

Un seul cristal de la forme β (de dimensions: 0,11 x 0,25 x 0,42 mm) a pu être obtenu par évaporation lente dans l'acétonitrile. Son comportement en fonction de la température n'a pas été étudié afin d'éviter sa dégradation éventuelle; les mesures d'intensités ont donc été effectuées à température ambiante (conditions de mesure et paramètres cristallographiques, voir annexe I e).

On observe une diminution assez importante des intensités diffractées avec l'augmentation de l'angle θ . En effet, la mesure de 726 réflexions pour $20 \leq \theta \leq 22^\circ$ n'a fourni que 75 réflexions répondant au critère ci-dessous :

$$I_{pic} - 2 \sqrt{I_{pic}} > I_{bf} \quad 4.5$$

I_{pic} et I_{bf} étant respectivement les intensités brutes
en coups/sec du pic et du bruit de fond d'une réflexion
donnée [56]

Pour cette raison, l'angle θ maximum a été fixé à 20° . Parmi les 2273 réflexions uniques mesurées, 6 ont été considérées comme trop intenses ($I_{brute} > 300\,000$) et remesurées avec une intensité du faisceau incident plus faible. Leur étalonnage a été rendu possible par ajustement d'un facteur d'échelle calculé à partir des intensités nettes de 10 réflexions de référence.

Résolution de la structure

Sur les 2273 réflexions mesurées, 1656 sont considérées comme observables: $|F_o| \geq 2\sigma(F_o)$. La statistique de Wilson présente, comme dans le cas de la DNPBCC- α , une distorsion importante pour les valeurs de $(\sin\theta/\lambda)^2$ correspondant à une distance répétitive d'environ 1,38 Å. L'analyse de la distribution des valeurs de $|E|$ montre que le choix d'un système centrosymétrique semble correct. La valeur du facteur d'agitation thermique global, calculé par NORMSF, est de 5,8 Å².

Plusieurs essais de résolution à l'aide des programmes de méthodes directes du système X-RAY 76 n'ont donné aucun résultat. D'autre part, toutes les possibilités d'intervention au niveau du calcul des $|E|$ dans le programme de normalisation de MULTAN 74 ont été testées,

sans pour autant conduire à la solution. Dans tous les cas, on observe une distribution coplanaire des pics selon une mosaïque hexagonale. Il est à noter que les ensembles possédant les meilleures 'combined FOM' ont toujours engendré ce type de résultat avec en plus un pic (atomique ?) important à l'origine ce qui, en présence d'un centre d'inversion, est incompatible avec un mode d'empilement réel.

A ce stade, une des solutions de E-map ne possédant pas de pic à l'origine et présentant un nombre maximum de possibilités cohérentes de placer le groupement DNPH à l'intérieur de la mosaïque a été choisie comme point de départ pour la suite de la résolution. Les conditions ayant permis l'obtention d'une telle solution ont été les suivantes :

- Les 300 plus grandes valeurs de IEI sont considérées
- Un maximum de 2000 relations $\sum 2$ sont envisagées (limite du programme)
- Correction de Debye pour 2 groupes d'atomes de géométrie connue (le groupe DNPH et le macrocycle issus des résultats de la structure précédente)
- Application d'un facteur d'échelle à chaque groupe de parité afin que la moyenne des IEI^2 soit de 1 pour chacun d'eux

L'ensemble de départ choisi est reparté dans le tableau 4.7. Cet ensemble possède la plus basse 'combined FOM' parmi les 8 ensembles engendrés dans les conditions mentionnées ci-dessus.

Tableau 4.7

No symbolique	h	k	l	Φ	type
3	1	4	3	+	O
12	1	2	2	+	O
20	1	-3	14	+	O
6	2	4	2	+	S
32	2	4	4	+	S
158	0	4	4	+	S
2	1	2	1	-	A
13	5	0	-10	-	A
17	3	-1	6	+	A

O : réflexion participant à la définition de l'origine

S : semi-invariant de structure

A : autre réflexion faisant partie de l'ensemble de départ

L'extension des phases à partir de cet ensemble de départ a conduit à l'obtention d'un E-map pour lequel on a pu observer environ 60 pics répartis en mosaïque hexagonale cohérente. Ce résultat étant acquis, chaque possibilité de placer le groupement DNPH à l'intérieur de la mosaïque a été considérée comme pouvant être la solution exacte. Les coordonnées des pics superposables à la géométrie du fragment ont été utilisées pour calculer des synthèses de Fourier. L'orientation du groupe DNPH correspondant à la structure réelle devrait ainsi faire apparaître des maximums de densité électronique concordant avec les atomes du groupement macrocyclique. Ceci s'est bien avéré être le cas pour une des positions.

Après plusieurs synthèses de Fourier, nous avons obtenu 28 positions atomiques susceptibles de représenter la molécule dans son ensemble ($R = 0,42$). Par contre, les sections de Fourier effectuées à partir des phases correspondant à ces 28 positions font apparaître, outre le modèle initial, un ensemble de pics parasites d'intensités non négligeables (fig. 4.10). Leur distribution montre que chacun d'eux peut être associé, approximativement, à un pic du modèle initial par application d'une même translation. Un vecteur de translation moyen a alors été calculé puis appliqué au modèle de départ sans donner de résultat satisfaisant ($R = 0,65$).

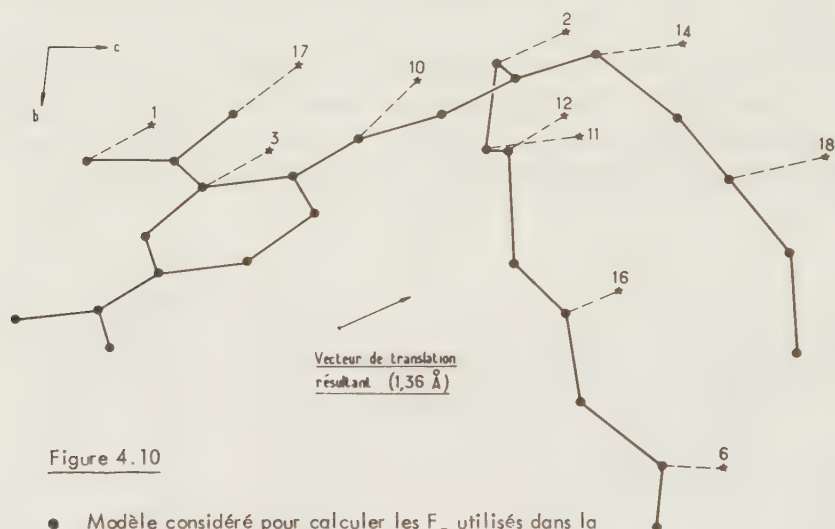


Figure 4.10

- Modèle considéré pour calculer les F_c utilisés dans la synthèse de Fourier
- ★ Pics supplémentaires apparaissant à côté de ceux du modèle dans la synthèse de Fourier (les numéros indiquent leur position dans la liste des densités électroniques décroissantes).

A ce niveau de la résolution, l'hypothèse d'un modèle translaté n'a pas été abandonnée. Des calculs de fonctions de translation, comme le proposent Karle [47] ou Lang [48], n'ont apporté aucun résultat étant donné le manque d'éléments de translation dans $P\bar{T}$. Dès lors, deux possibilités nous étaient offertes :

- Passage dans P1 et recherche des éléments de symétrie
- Balayage d'une partie de l'espace par translations du modèle et calcul de R pour chaque pas

Cette deuxième possibilité, qui a permis à Cotrait & Marsau [49] d'obtenir la solution dans le cas d'un dérivé du phénanthrène, n'a pas été testée ici.

Le passage dans P1 nous permet de choisir une origine quelconque. Si, cependant, la structure est centrosymétrique, il est possible, à l'aide des coordonnées d'un seul fragment, de rechercher celles de son homologue centrosymétrique pour ensuite calculer la position réelle du centre de symétrie. Si ce dernier ne coïncide pas avec des valeurs entières ou demi-entières des axes cristallographiques, un vecteur de translation pourra être calculé et appliqué au fragment dans $P\bar{T}$.

Dans notre cas, ce procédé nous a permis d'observer que le centre de symétrie ($1/2 ; 1/2 ; 1/2$) se situait en réalité en (0,5455 ; 0,4651 ; 0,5259), soit un vecteur de translation de (-0,046 ; 0,035 ; -0,026). Ce vecteur a pu être déterminé à partir des coordonnées de 12 atomes de l'homologue centrosymétrique observé par synthèse différentielle de Fourier dans P1. Cette translation conduit bien à la solution exacte et a lieu dans le plan moyen des atomes du groupe DNPH puisque l'angle calculé entre la droite perpendiculaire à ce plan et le vecteur de translation vaut $90,03^\circ$. Il est intéressant de noter que la solution exacte ne figurait pas parmi les pics du E-map puisque la translation est égale à la moitié de la distance moyenne entre deux pics voisins formant la mosaïque (voir fig. 4.11). D'autre part, la translation envisagée lors de l'observation des faux maximums dans les synthèses de Fourier (fig. 4.10) était égale à deux fois la translation vraie mais dans le sens opposé.

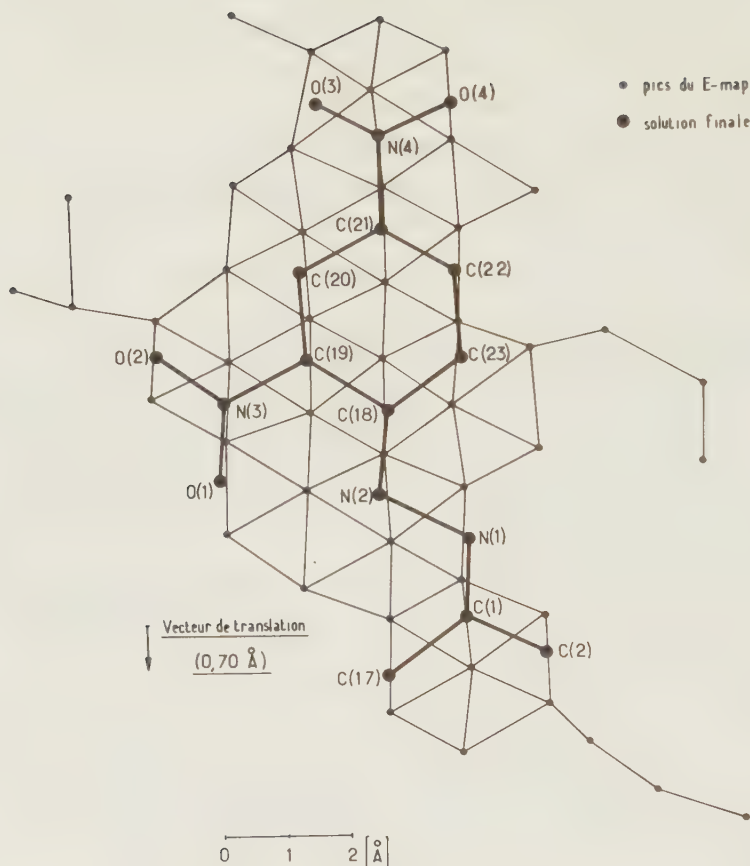


Figure 4.11 Position réelle du fragment DNPH par rapport à l'ensemble des pics du E-map.

Les affinements successifs ont été poursuivis sur les 1656 réflexions observables, alternativement sur deux fractions de la molécule comme dans le cas de la DNPHCC- α . L'attribution de facteurs d'agitation thermique anisotropes n'a pas posé de problèmes pour le fragment DNPH alors que pour le macrocycle, cette option a conduit à des phénomènes de divergences géométriques pour certains atomes. C'est pourquoi il a été attribué des facteurs de température isotropes aux atomes C(5), C(6), C(15) et C(16). Il est évident que le faible

nombre de réflexions par paramètre à affiner, conjointement à la diminution importante des intensités pour les réflexions à haut angle, ne nous permettent pas d'envisager une grande précision quant à l'affinement des paramètres thermiques.

D'une manière générale, l'anisotropie élevée des mouvements vibratoires apparents de certains atomes du macrocycle confirme les hypothèses de désordres partiels dûs à la flexibilité d'un telle molécule.

Les coordonnées des atomes d'hydrogène ont été calculées puis affinées en maintenant les facteurs de température isotropes constants à $U = 0,076$. Cette valeur correspond au B global calculé d'après la statistique de Wilson. La convergence des distances inter-atomiques C-H et des angles de liaisons C-C-H et H-C-H a servi de critère pour l'inclusion des coordonnées calculées ou observées des H dans les itérations suivantes.

L'introduction d'un poids de $1/\sigma^2(F_o)$ aux réflexions conduit à une valeur de R_w d'environ 4% mais ce résultat ne peut être considéré comme significatif. En effet, un tel schéma implique des poids allant de 1 à 300. Pour pallier à cette pondération extrême, la fonction suivante a été choisie afin d'obtenir une distribution de poids variant entre 1 et 10 :

$$\omega = \frac{1}{0,2 + \sigma^2(F_o)}$$

Valeurs finales des facteurs de confiance : $R = 0,113$; $R_w = 0,075$

Les déplacements/erreur moyens des derniers cycles d'affinement pour le macrocycle et pour le groupe DNPH valaient respectivement 0,743 et 0,406 .

Résultats :

Le numérotage des atomes se réfère à la figure 4.4 (p.48). Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique figurent dans les tableaux 4.8 et 4.9.

Tableau 4.8 DNPHC-β . Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique ($\times 10^4$) avec leurs déviations standard.

Les facteurs d'agitation thermique sont de la forme : $\exp -2\pi^2 (U_{11}h^2\alpha^{*2} + \dots + 2U_{23}klb^*c^*)$

ATOME	X	Y	Z	U11	U22	U33	U12	U13	U23
O(1)	1255(8)	8669(8)	5201(4)	884(52)	1151(56)	981(53)	303(41)	162(40)	369(43)
O(2)	1811(9)	7818(9)	6214(4)	1223(62)	1636(73)	1030(56)	417(49)	446(48)	543(53)
O(3)	6926(12)	5674(11)	6736(5)	1581(83)	1501(76)	1102(66)	464(58)	-161(61)	233(62)
O(4)	8697(10)	5157(10)	5880(5)	868(59)	1351(70)	1659(79)	219(50)	-141(53)	407(55)
N(1)	4227(9)	8999(7)	3540(4)	913(57)	683(49)	689(49)	-68(40)	149(42)	124(39)
N(2)	5507(9)	8642(8)	4180(4)	771(54)	631(49)	688(52)	1(39)	-43(45)	97(40)
N(3)	2221(12)	8074(9)	5602(5)	1086(83)	767(58)	723(63)	85(51)	124(58)	173(47)
N(4)	7451(13)	5742(11)	6129(6)	896(84)	838(67)	1214(91)	-2(57)	-102(80)	29(72)
C(1)	3245(15)	9518(11)	3070(5)	1086(95)	608(67)	669(72)	-101(62)	8(64)	64(53)
C(2)	4090(16)	9925(14)	2402(7)	1514(115)	1012(93)	891(91)	-204(78)	-31(82)	387(75)
C(3)	5578(16)	6799(17)	1679(7)	1376(113)	1505(119)	780(91)	25(93)	140(78)	475(86)
C(4)	4127(18)	7112(17)	1614(6)	2091(147)	1245(112)	937(94)	743(106)	504(93)	420(83)
C(7)	2412(28)	5260(25)	177(3)	1988(174)	2736(221)	915(115)	501(162)	-136(122)	26(125)
C(8)	576(24)	2579(21)	271(5)	1929(176)	1279(135)	1157(125)	409(124)	-274(120)	-110(98)
C(9)	552(30)	1628(23)	854(13)	2196(252)	1023(132)	1743(216)	551(149)	-362(159)	263(125)
C(10)	-845(35)	1464(22)	1258(13)	2247(283)	1046(123)	1727(206)	-110(164)	-751(184)	530(126)

Tableau 4.8 (suite)

ATOME	X	Y	Z	U11	U22	U33	U12	U13	U23
C(11)	-2429(24)	2127(23)	1234(10)	1686(170)	1630(158)	1420(151)	-603(124)	-631(135)	452(126)
C(12)	-2705(16)	3240(17)	1970(8)	1294(115)	1308(115)	986(103)	-309(93)	-77(84)	179(86)
C(13)	-1614(16)	4783(17)	2071(7)	1207(110)	1260(115)	1131(112)	-299(91)	-105(86)	252(90)
C(14)	-1886(16)	5932(17)	2747(8)	1211(108)	1226(114)	1365(120)	-362(86)	-157(89)	185(93)
C(17)	1404(16)	9707(14)	3146(6)	1152(104)	1100(98)	942(88)	-84(78)	-31(75)	309(71)
C(18)	4441(12)	7984(9)	4662(5)	712(75)	487(56)	621(67)	-116(50)	-27(57)	-96(48)
C(19)	3881(12)	7665(10)	5551(5)	606(66)	605(61)	736(73)	87(48)	19(57)	-22(53)
C(20)	4842(14)	6954(11)	5830(5)	902(81)	599(62)	693(69)	-1(56)	-21(63)	-60(51)
C(21)	6406(15)	6548(11)	5634(6)	904(90)	576(64)	828(82)	-98(60)	-226(72)	71(58)
C(22)	7018(12)	6853(11)	4965(7)	714(75)	720(70)	1100(91)	-8(54)	21(69)	66(63)
C(23)	6089(15)	7560(11)	4505(5)	762(75)	670(65)	833(74)	-18(53)	42(60)	84(54)

Tableau 4.9 DNPICC- β . Coordonnées finales ($\times 10^4$) des atomes définis avec un facteur d'agitation thermique isotrope de la forme :

$\exp(-8\pi^2 U \cdot \sin^2 \theta / \lambda^2)$										
ATOME	X	Y	Z	U	ATOME	X	Y	Z		
C(5)	2976(15)	5771(16)	916(7)	1275(40)	H(C10)	-922	620	1475		
C(6)	3366(17)	4209(17)	811(8)	1441(44)	H1(C11)	-2441	2720	777		
C(15)	-1159(18)	7719(16)	2815(7)	1574(45)	H2(C11)	-3587	1463	1103		
C(16)	555(17)	7768(15)	2937(7)	1386(42)	H1(C12)	-5673	3725	2084		
H1(C2)	3978	10821	2319		H2(C12)	-2413	2624	2459		
H2(C2)	5306	9735	2450		H1(C13)	-471	4449	2122		
H1(C3)	2527	8666	1592		H2(C13)	-1601	5352	1631		
H2(C3)	3920	9115	1198		H1(C14)	-3014	5942	2800		
H1(C4)	5458	7129	1491		H2(C14)	-1401	5369	3164		
H2(C4)	3903	6662	2034		H1(C15)	-1460	8152	2300		
H1(C5)	1650	5787	1046		H2(C15)	-1705	8474	3280		
H2(C5)	3753	6207	394		H1(C16)	819	7173	3399		
H1(C6)	4710	4156	719		H2(C16)	1080	7174	2434		
H2(C6)	3079	3705	1307		H1(C17)	882	10081	2833		
H1(C7)	2416	3737	-316		H2(C17)	1738	10019	3563		
H2(C7)	5042	2329	39		H(C20)	4379	6854	6308		
H1(C8)	-50	3585	360		H(C22)	8056	6564	4840		
H2(C8)	86	1818	-253		H(C23)	6304	7610	4050		
H(C9)	1847	1057	838		H(N2)	2475	8642	4234		

Tableau 4.10 DNPCC- β GEOMETRIE MOLECULAIRE

Distances interatomiques ($\text{\AA}$) et déviations standard :

O(1)-N(3)	1,23(1)	C(7)-C(8)	1,56(3)
O(2)-N(3)	1,23(1)	C(8)-C(9)	1,44(3)
O(3)-N(4)	1,20(1)	C(9)-C(10)	1,36(4)
O(4)-N(4)	1,22(1)	C(10)-C(11)	1,42(3)
N(1)-N(2)	1,39(1)	C(11)-C(12)	1,53(2)
N(1)-C(1)	1,29(1)	C(12)-C(13)	1,49(2)
N(2)-C(18)	1,35(1)	C(13)-C(14)	1,46(2)
N(3)-C(19)	1,46(1)	C(14)-C(15)	1,55(2)
N(4)-C(21)	1,48(2)	C(15)-C(16)	1,35(2)
C(1)-C(2)	1,49(2)	C(16)-C(17)	1,68(2)
C(1)-C(17)	1,49(2)	C(18)-C(19)	1,41(1)
C(2)-C(3)	1,50(2)	C(18)-C(23)	1,41(1)
C(3)-C(4)	1,50(2)	C(19)-C(20)	1,38(2)
C(4)-C(5)	1,72(2)	C(20)-C(21)	1,36(2)
C(5)-C(6)	1,35(2)	C(21)-C(22)	1,38(2)
C(6)-C(7)	1,44(2)	C(22)-C(23)	1,35(2)

Angles de valence :

N(2)-N(1)-C(1)	116,6(0,8)	C(10)-C(11)-C(12)	111,0(1,5)
N(1)-N(2)-C(18)	119,0(0,7)	C(11)-C(12)-C(13)	111,9(1,3)
O(1)-N(3)-O(2)	121,1(0,9)	C(12)-C(13)-C(14)	114,3(1,2)
O(1)-N(3)-C(19)	119,8(0,8)	C(13)-C(14)-C(15)	118,6(1,2)
O(2)-N(3)-C(19)	119,1(0,9)	C(14)-C(15)-C(16)	108,7(1,2)
O(3)-N(4)-O(4)	125,3(1,1)	C(15)-C(16)-C(17)	112,1(1,1)
O(3)-N(4)-C(21)	117,4(1,0)	C(1)-C(17)-C(16)	103,1(0,9)
O(4)-N(4)-C(21)	117,2(1,1)	N(2)-C(18)-C(19)	124,0(0,9)
N(1)-C(1)-C(2)	114,4(1,0)	N(2)-C(18)-C(23)	121,1(0,9)
N(1)-C(1)-C(17)	125,5(0,9)	C(19)-C(18)-C(23)	115,0(0,9)
C(2)-C(1)-C(17)	120,1(1,0)	N(3)-C(19)-C(18)	121,5(0,9)
C(1)-C(2)-C(3)	115,3(1,0)	N(3)-C(19)-C(20)	115,4(0,9)
C(2)-C(3)-C(4)	115,6(1,1)	C(18)-C(19)-C(20)	123,1(0,9)
C(3)-C(4)-C(5)	111,8(1,0)	C(19)-C(20)-C(21)	118,6(0,9)
C(4)-C(5)-C(6)	116,7(1,1)	N(4)-C(21)-C(20)	119,3(1,0)
C(5)-C(6)-C(7)	110,8(1,4)	N(4)-C(21)-C(22)	120,0(1,0)
C(6)-C(7)-C(8)	119,3(1,4)	C(20)-C(21)-C(22)	120,7(1,0)
C(7)-C(8)-C(9)	110,9(1,7)	C(21)-C(22)-C(23)	120,6(1,0)
C(8)-C(9)-C(10)	122,4(2,1)	C(18)-C(23)-C(22)	122,0(0,9)
C(9)-C(10)-C(11)	131,0(2,1)		

Tableau 4.11

DNPCC- β . PLANS MOYENS

Equation des plans : $Px + Qy + Rz = S$ (Voir tableau 4.6 p. 53)

Les plans sont définis comme suit :

- 1) groupe DNP, y compris C(1), C(2) et C(17)
- 2) macrocycle (C(1) à C(17))
- 3) C(1), C(2), C(17), N(1)
- 4) C(2), C(3), C(4), C(5), C(6), C(7)
- 5) C(8), C(9), C(10), C(11)
- 6) C(11), C(12), C(13), C(14), C(15)
- 7) C(14), C(15), C(16), C(17), C(1)

Plan No	P	Q	R	S	p
1	2,465	6,839	5,019	8,864	0,112
2	4,041	-5,005	13,210	-0,099	0,445
3	1,003	7,180	5,710	8,908	0,003
4	-5,943	-2,315	11,961	-2,028	0,118
5	2,173	5,637	9,465	1,837	0,038
6	6,532	-3,851	8,015	-1,375	0,097
7	-0,308	-1,520	18,233	4,117	0,091

Angles entre plans

	2	3	4	5	6	7
1	88,9	10,9	75,5	15,3	84,1	74,1
2		84,0	79,5	79,2	24,9	43,4
3			84,2	16,8	87,4	71,9
4				87,2	75,7	49,0
5					77,3	58,8
6						63,8

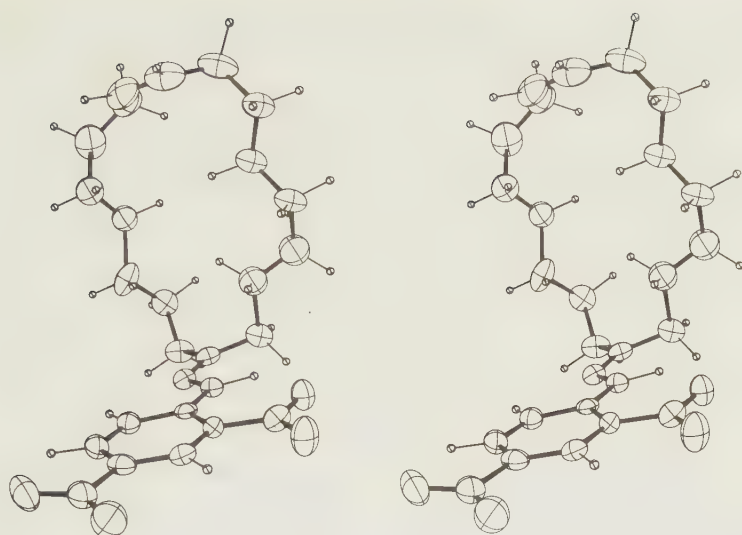


Figure 4.12 DNP HCC- β . Vue stéréoscopique de la molécule

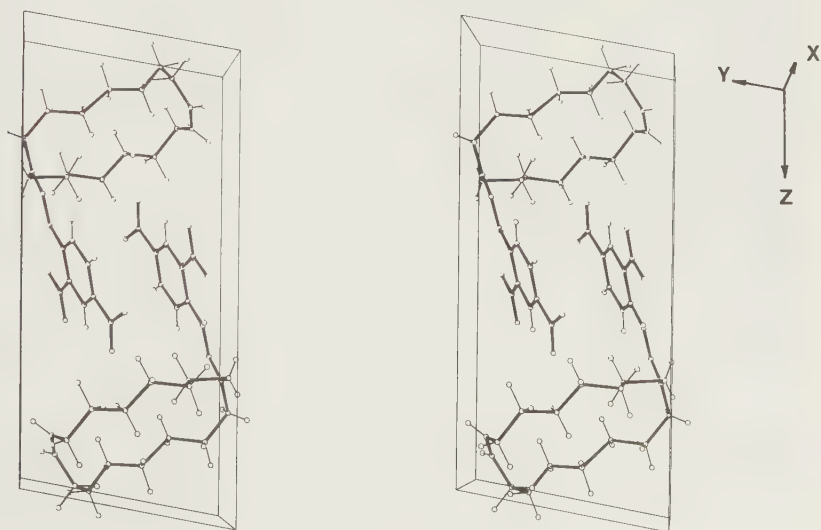


Figure 4.13 DNP HCC- β . Vue stéréoscopique de la maille.

l'origine se situe en haut, dans le coin arrière droit.

Géométrie moléculaire et conformation du macrocycle comparativement à la forme α .

Comme dans le cas du dérivé de la forme α , la géométrie moléculaire n'est pas entièrement satisfaisante au niveau du macrocycle. L'alternance de liaisons courtes et longues est plus prononcée envers les atomes n'ayant pu être affinés anisotropiquement. Les distances de 1,35 Å, observées entre ceux-ci peuvent s'expliquer par un désordre croisé impliquant des positions écartées d'environ 0,4 Å de leur centre respectif. Néanmoins, les distances et angles de valence moyens pour les C sp^3 inclus dans le macrocycle se situent dans des limites acceptables avec les valeurs moyennes 1,50 (10) Å et 113 (4)°.

Le macrocycle peut être représenté par une conformation quinquangulaire de même nature que celle décrite pour la forme α mais sa notation sera : [2 5 1 3 4 * 4 *].

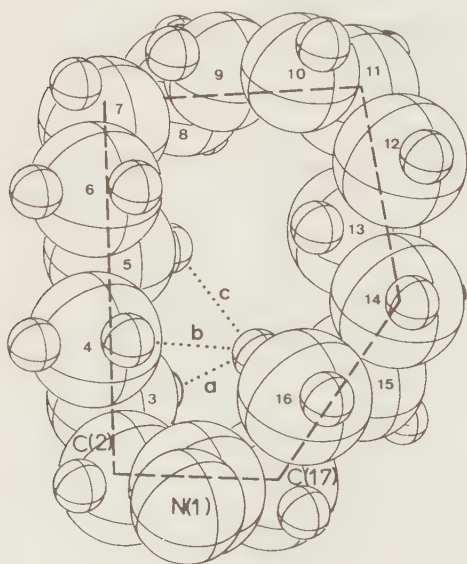


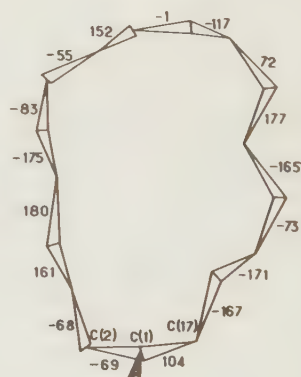
Figure 4.14 DNPCC- β . Vue perpendiculaire au plan moyen du macrocycle.

Le rayon des sphères est égal au rayon covalent des atomes correspondants.

Contacts H...H transannulaires inférieurs à 2,8 Å :

- a) H1(C3)...H2(C16) 2,42 Å
- b) H2(C4)...H2(C16) 2,43 Å
- c) H1(C5)...H2(C16) 2,66 Å

Figure 4.15 DNPCC- β
Angles de torsion du macrocycle.



Il est intéressant de noter que les formes α et β ne diffèrent essentiellement que par l'orientation des deux fragments compris entre C(11) et C(17) comme le montre le tableau 4.12.

Tableau 4.12

Atomes inclus dans un fragment plan	Angle entre ce fragment et le plan moyen du macrocycle	
	Forme α	Forme β
N(1), C(1), C(2), C(17)	87	84
C(2) à C(7)	84	80
C(8) à C(11)	62	79
C(11) à C(14)	64	25
C(14) à C(17)	23	43

Les contacts H...H transannulaires mentionnés dans la figure 4.14 doivent être considérés avec précaution car ils incluent tous un atome d'hydrogène porté par C(16) dont la position est certainement désordonnée.

Le groupement aromatique se dispose dans un plan perpendiculaire à celui du macrocycle et les interactions de l'un sur l'autre se résument à 2 contacts : H(N2)...H1(C16) = 2,12 et H(N2)...H2(C17) = 2,13 Å.

Empilement moléculaire

Au sein de la maille, les molécules s'imbriquent deux à deux, leur groupement aromatique étant parallèle l'un par rapport à l'autre. Le rapprochement, par glissement de la branche aromatique d'une unité vers la partie macrocyclique de l'autre est maximum puisque O(4) entre en contact avec H1'(C16) et H2'(C14) à respectivement 2,59 et 2,80 Å. Les plans moyens des deux groupes DNPH situés de part et d'autre du centre de symétrie ($1/2, 1/2, 1/2$) sont distants de 3,41 Å. Leur interaction est plus prononcée que dans le mode d'empilement de la forme α mais on n'observe aucune distance inférieure à 2 fois le rayon de Van der Waals entre atomes appartenant aux substituants.

Le long de l'axe z , on observe alternativement une couche formée de noyaux aromatiques et une couche formée de macrocycles. Ainsi, les contacts intermoléculaires ont lieu essentiellement entre groupes de même nature.

STRUCTURE CRISTALLINE ET MOLECULAIRE DU DERIVE DNPH DE LA

TRANS-CIVETONE (DNPHTC)

Partie expérimentale

Cette substance cristallise sous forme de prismes allongés de couleur jaune. Un cristal (de dimensions $0,35 \times 0,20 \times 0,32$ mm) a été obtenu par évaporation lente dans l'acétonitrile. Des photos préliminaires nous ont donné confirmation de l'état monocristallin de celui-ci et nous ont permis d'en déterminer le groupe d'espace ($P2_1/c$). Les valeurs des paramètres de la maille ($a=8,364$ (2) ; $b=7,971$ (1) ; $c=36,025$ (8) Å ; $\beta=91,44$ (2) °) montrent que a et b ont des grandeurs très proches de celles observées pour le dérivé cis de la forme β alors que c est deux fois plus grand.

La collection des intensités a été réalisée à température ambiante pour des raisons de stabilité. En effet, le système de refroidissement à jet d'azote dont nous disposons provoque de faibles déplacements du cristal. Ce phénomène perturbe l'établissement de la matrice d'orientation et ceci spécialement en présence d'un paramètre cristallin de 36 Å. Même à température ambiante, la présence d'un long paramètre cristallographique interfère avec l'indexation et peut donner lieu à des chevauchements lors de la mesure des intensités. De fait, 47 réflexions (sur un total de 2286) présentant des anomalies importantes dans la distribution des bruits de fond ont été remesurées avec une largeur de balayage plus faible et réintroduites dans la collection après étalonnage à partir de 12 réflexions de référence. D'autre part, 12 réflexions jugées trop intenses ($I_{\text{brute}} > 400\,000$) ont été remesurées avec une intensité du faisceau incident plus faible et réajustées par l'application d'un facteur de correction calculé sur 10 réflexions de référence. Les conditions de mesure pour la collection des données et les paramètres cristallographiques figurent dans l'annexe If.

Résolution de la structure

La distribution des valeurs de $|EI|$ est en accord avec une structure centrosymétrique et le facteur de température global B , calculé par NORMSF était de $5,43$ Å².

La résolution a été effectuée entièrement à l'aide des programmes de méthodes directes du système X-Ray 76. Les relations $\sum 2$ ont été calculées par SINGEN pour 247 réflexions avec $|EI| > 1,6$ donnant lieu à 2420 triplets. L'extension des phases a été réalisée par le programme TANGEN. Plusieurs ensembles de départ ont été testés avant de calculer un E-map. L'ensemble figurant dans le tableau 4.13 est celui qui présentait les meilleures FOM.

Tableau 4.13

No symbolique	h	k	l	Φ
1 (*)	1	4	9	+
2 (*)	2	1	32	+
13 (*)	1	2	4	+
4	1	4	10	-
6	5	2	-24	+
14	1	1	6	+
18	7	1	12	-

(*) : réflexions définissant l'origine

Un E-map, calculé à partir des phases de 247 réflexions engendrées par cet ensemble, nous a permis de localiser les 31 atomes lourds de la molécule. Un premier affinement, fondé sur 1443 réflexions observables ($|F_o| \geq 3\sigma(F_o)$), de ces positions pour deux cycles avec facteurs de température isotropes, a conduit à un facteur R de 14%. Les affinements suivants ont été poursuivis alternativement sur deux fractions de molécules comme pour les dérivés précédents. Après attribution de facteurs de température anisotropes aux atomes lourds, les positions des H ont été calculées puis affinées en fixant U à 0,127 pour les H du macrocycle, et à 0,076 pour ceux faisant partie du groupe DNPH.

Bien que les déplacements quadratiques moyens sur les atomes du macrocycle soient assez élevés, les phénomènes de dégénérescence des tenseurs n'ont pas été observés lors des affinements.

Il est clair que la présence d'éléments de symétrie translationnels dans le mode d'empilement a facilité la résolution par les méthodes directes comparativement aux 2 structures tricliniques précédentes.

Valeurs finales des facteurs de confiance : $R = 0,090$; $R_w = 0,021$ ($w = 1/\sigma^2(F_o)$)

Les déplacements/erreur moyens des derniers cycles d'affinement pour le macrocycle et le groupe DNPH valaient respectivement 0,236 et 0,296 .

Résultats

Le numérotage des atomes se réfère à la figure 4.4 (p.48). Les coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique sont rassemblés dans les tableaux 4.14 et 4.15.

Tableau 4.14 DNPHTC. Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique ($\times 10^4$) avec leurs déviations standard.

Les facteurs d'agitation thermique sont de la forme : $\exp \{ -2\pi^2 (U_{11}^2 a^{*2} + \dots + 2U_{23} k l b^{*} c^{*}) \}$

ATOME	X	Y	Z	U11	U22	U33	U12	U13	U23
O(1)	3801(2)	7550(6)	-14(1)	501(45)	1113(47)	1407(59)	-251(35)	359(37)	-441(40)
O(2)	7328(6)	2722(7)	-531(1)	1202(48)	1595(57)	1124(52)	-212(39)	460(41)	-326(45)
O(3)	7311(9)	114(9)	-573(1)	7335(85)	1278(57)	1089(52)	-923(51)	-580(58)	-14(56)
O(4)	1455(7)	74(6)	-474(2)	1145(54)	1475(50)	5179(75)	23(50)	-464(56)	-598(54)
N(1)	5802(6)	4610(6)	786(1)	796(43)	829(45)	531(40)	158(34)	85(33)	39(37)
N(2)	6550(6)	4528(6)	463(2)	529(45)	546(42)	829(50)	-60(32)	-64(37)	93(38)
N(3)	7909(11)	2032(8)	-230(2)	1440(33)	662(54)	853(73)	15(50)	292(60)	-75(50)
N(4)	2808(11)	464(11)	-576(2)	1298(28)	761(64)	1290(84)	115(64)	-472(51)	39(71)
C(1)	5925(3)	1095(6)	1318(2)	1035(5)	611(52)	754(59)	143(50)	-187(51)	271(45)
C(2)	5988(5)	5934(9)	1367(2)	1500(74)	1050(71)	693(58)	288(55)	156(59)	-378(58)
C(3)	6241(10)	4944(12)	1705(2)	1637(86)	1142(83)	788(67)	-22(68)	255(62)	-247(67)
C(4)	5633(9)	3212(11)	1695(2)	1273(73)	969(76)	1188(84)	-73(61)	3(62)	-66(68)
C(5)	5952(13)	2257(12)	2043(3)	1923(99)	1349(99)	1355(98)	81(77)	111(90)	148(81)
C(6)	6985(10)	616(13)	2034(2)	1540(85)	1740(59)	593(60)	498(71)	253(57)	335(71)
C(7)	7222(15)	-92(11)	2396(2)	1150(74)	1122(75)	1218(79)	-3(59)	622(63)	-103(74)
C(8)	8279(13)	-1541(11)	1395(2)	1950(59)	1259(51)	1111(75)	258(64)	636(76)	228(67)

Tableau 4. 14 (suite)

ATOME	X	Y	Z	U11	U22	U33	U12	U13	U23
C(9)	9925(11)	-128(11)	2253(2)	1139(84)	1139(76)	343(71)	261(69)	178(55)	415(67)
C(10)	10682(11)	-177(11)	1977(2)	1050(84)	1215(85)	1178(68)	212(71)	186(62)	348(70)
C(11)	1224(9)	-146(10)	1850(3)	1035(76)	1273(72)	1258(80)	549(67)	195(54)	357(65)
C(12)	12376(7)	-68(110)	1467(2)	673(59)	1000(70)	986(68)	342(52)	42(51)	247(57)
C(13)	11473(8)	995(11)	1439(2)	367(64)	1256(76)	1154(78)	182(57)	260(54)	386(52)
C(14)	11780(8)	1876(11)	1095(2)	930(67)	1362(84)	969(70)	266(59)	-61(53)	356(63)
C(15)	10334(11)	367(13)	1560(2)	1011(79)	2013(99)	1406(91)	-59(82)	442(59)	503(77)
C(16)	9351(10)	3042(11)	1080(2)	656(63)	1401(79)	1212(71)	366(65)	3159)	395(61)
C(17)	8344(9)	-439(9)	992(2)	942(62)	837(54)	1943(64)	135(54)	-249(55)	-257(49)
C(18)	6029(10)	216(8)	1001(2)	527(75)	453(67)	763(72)	170(49)	134(52)	164(49)
C(19)	6227(9)	5573(9)	-174(2)	467(67)	524(53)	365(73)	-55(46)	37(52)	229(51)
C(20)	5326(13)	1702(10)	-397(2)	627(62)	522(50)	623(59)	-146(51)	-36(55)	65(48)
C(21)	7793(13)	1447(9)	-300(2)	1103(67)	371(50)	947(93)	-80(60)	-492(75)	51(53)
C(22)	3186(9)	2022(11)	121(2)	620(65)	707(69)	1011(79)	139(51)	-125(63)	32(55)
C(23)	4045(11)	2820(9)	260(2)	572(61)	699(57)	679(58)	30(45)	96(49)	-37(44)

Tableau 4.15 DNPHTC. Coordonnées ($\times 10^4$) des atomes d'hydrogène

ATOME	X	Y	Z	ATOME	X	Y	Z
H1(C2)	6313	7282	1402	H2(C11)	12800	-2529	1837
H2(C2)	4733	6000	1299	H1(C12)	13661	-472	1415
H1(C3)	7626	4694	1758	H2(C12)	12040	-1540	1251
H2(C3)	5848	5688	1948	H1(C13)	10402	607	1435
H1(C4)	4334	3491	1642	H2(C13)	11836	1895	1648
H2(C4)	5996	2371	1464	H1(C14)	13086	1932	1051
H1(C5)	6274	2900	2285	H2(C14)	11426	1178	865
H2(C5)	4675	1668	2086	H1(C15)	11431	4363	1292
H1(C6)	6716	-98	1813	H2(C15)	11350	4237	797
H2(C6)	7872	1550	1936	H1(C16)	8831	2687	896
H1(C7)	7558	770	2594	H2(C16)	9045	3290	1308
H2(C7)	5939	-585	2512	H1(C17)	9123	6204	1205
H1(C8)	8557	-2152	2679	H2(C17)	8856	5970	730
H2(C8)	7759	-2364	2204	H(C20)	5995	1371	-653
H(C9)	10456	-213	2438	H(C22)	2082	1862	69
H(C10)	9855	-2600	1817	H(C23)	3427	3394	510
H1(C11)	12961	-685	2047	H(N2)	7676	4254	411

Tableau 4.16 DNPHTC GEOMETRIE MOLECULAIRE

Distances interatomiques (Å) et déviations standard :

O(1)-N(3)	1,233(9)	C(7)-C(8)	1,454(13)
O(2)-N(3)	1,221(9)	C(8)-C(9)	1,492(14)
O(3)-N(4)	1,208(11)	C(9)-C(10)	1,275(12)
O(4)-N(4)	1,250(11)	C(10)-C(11)	1,414(12)
N(1)-N(2)	1,414(8)	C(11)-C(12)	1,523(12)
N(1)-C(1)	1,285(8)	C(12)-C(13)	1,536(11)
N(2)-C(18)	1,361(9)	C(13)-C(14)	1,452(11)
N(3)-C(19)	1,471(12)	C(14)-C(15)	1,589(13)
N(4)-C(21)	1,485(13)	C(15)-C(16)	1,353(13)
C(1)-C(2)	1,540(10)	C(16)-C(17)	1,613(11)
C(1)-C(17)	1,469(10)	C(18)-C(19)	1,419(12)
C(2)-C(3)	1,463(11)	C(18)-C(23)	1,379(12)
C(3)-C(4)	1,471(13)	C(19)-C(20)	1,382(12)
C(4)-C(5)	1,485(13)	C(20)-C(21)	1,351(15)
C(5)-C(6)	1,426(14)	C(21)-C(22)	1,370(14)
C(6)-C(7)	1,503(12)	C(22)-C(23)	1,343(12)

Angles de valence :

N(2)-N(1)-C(1)	112,4(5)	C(10)-C(11)-C(12)	116,9(7)
N(1)-N(2)-C(18)	118,1(5)	C(11)-C(12)-C(13)	111,8(6)
O(1)-N(3)-O(2)	120,9(8)	C(12)-C(13)-C(14)	112,3(6)
O(1)-N(3)-C(19)	121,3(7)	C(13)-C(14)-C(15)	114,8(7)
O(2)-N(3)-C(19)	117,8(7)	C(14)-C(15)-C(16)	114,0(8)
O(3)-N(4)-O(4)	122,7(9)	C(15)-C(16)-C(17)	112,7(7)
O(3)-N(4)-C(21)	121,1(9)	C(1)-C(17)-C(16)	109,1(6)
O(4)-N(4)-C(21)	116,2(8)	N(2)-C(18)-C(19)	123,9(7)
N(1)-C(1)-C(2)	111,8(6)	N(2)-C(18)-C(23)	121,3(7)
N(1)-C(1)-C(17)	128,4(6)	C(19)-C(18)-C(23)	114,9(7)
C(2)-C(1)-C(17)	119,8(6)	N(3)-C(19)-C(18)	120,7(7)
C(1)-C(2)-C(3)	115,8(6)	N(3)-C(19)-C(20)	114,6(8)
C(2)-C(3)-C(4)	116,1(7)	C(18)-C(19)-C(20)	124,8(7)
C(3)-C(4)-C(5)	114,1(7)	C(19)-C(20)-C(21)	114,6(8)
C(4)-C(5)-C(6)	119,2(8)	N(4)-C(21)-C(20)	115,8(8)
C(5)-C(6)-C(7)	116,1(8)	N(4)-C(21)-C(22)	120,2(9)
C(6)-C(7)-C(8)	117,1(7)	C(20)-C(21)-C(22)	124,0(9)
C(7)-C(8)-C(9)	116,7(8)	C(21)-C(22)-C(23)	119,6(8)
C(8)-C(9)-C(10)	134,1(8)	C(18)-C(23)-C(22)	122,2(7)
C(9)-C(10)-C(11)	133,0(9)		

Tableau 4.17

DNPHTC . PLANS MOYENS

Equation des plans : $Px + Qy + Rz = S$ (Voir tableau 4.6 p. 53)

Les plans sont définis comme suit :

- 1) groupe DNPH, y compris C(1), C(2) et C(17)
- 2) macrocycle (C(1) à C(17))
- 3) N(1), C(1), C(2), C(17)
- 4) C(2), C(3), C(4), C(5)
- 5) C(4), C(5), C(6), C(7), C(8)
- 6) C(8), C(9), C(10), C(11)
- 7) C(11), C(12), C(13), C(14), C(15)
- 8) C(14), C(15), C(16), C(17), C(1)

Plan No	P	Q	R	S	p
1	2,048	-6,895	15,549	-0,683	0,093
2	3,855	4,819	22,979	8,064	0,320
3	0,940	-7,100	15,762	-1,500	0,009
4	-7,367	2,516	13,515	-1,053	0,003
5	6,532	4,669	7,107	6,383	0,073
6	2,675	-6,289	18,606	7,645	0,006
7	6,962	3,471	11,591	10,099	0,062
8	0,277	1,316	35,470	4,508	0,048

Angles entre plans

	2	3	4	5	6	7	8
1	82,8	7,7	70,5	77,3	7,9	88,7	72,7
2		78,4	89,2	31,2	89,4	29,6	40,9
3			77,0	70,2	14,1	81,8	73,1
4				64,8	69,8	61,7	68,2
5					84,3	11,6	70,3
6						84,1	66,6
7							64,1

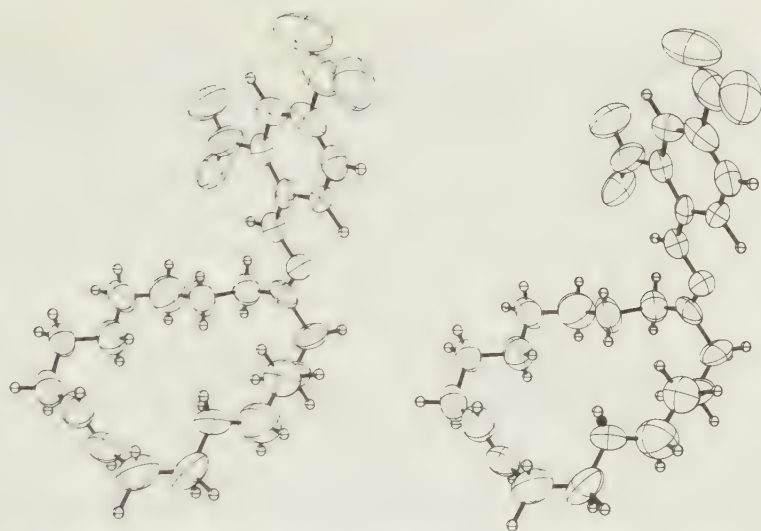


Figure 4.16 DNPHTC. Vue stéréoscopique de la molécule

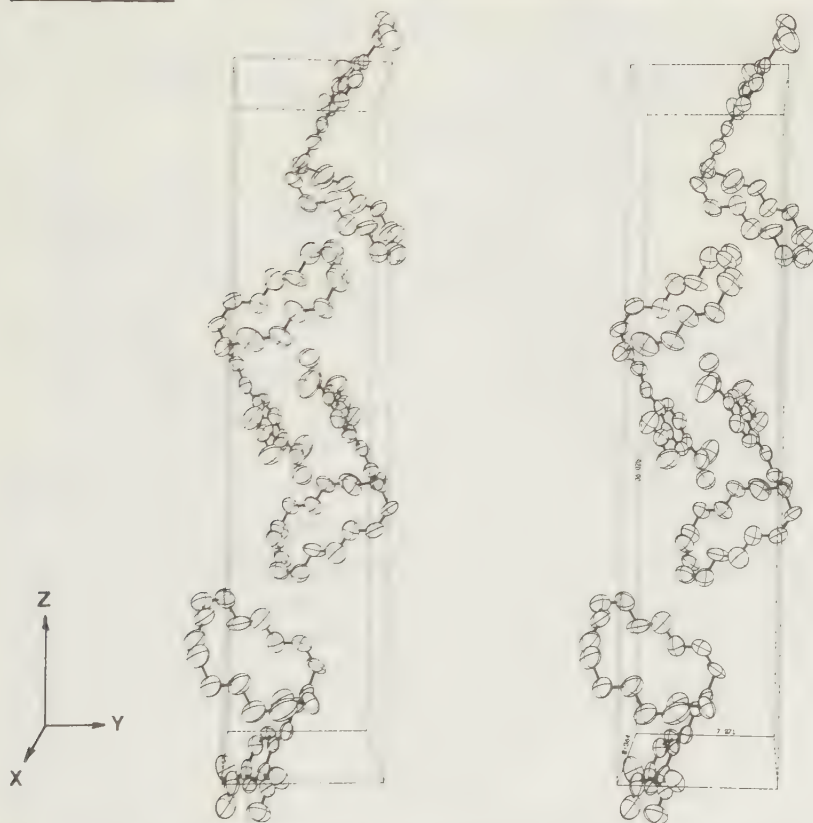


Figure 4.17 DNPHTC. Vue stéréoscopique de la maille
L'origine se situe en bas, dans le coin arrière gauche.

La présence d'un système monoclinique (plutôt que triclinique) favorise le rapport entre nombre de réflexions observables et nombre de paramètres à affiner. Ainsi, les écarts types sur les paramètres sont sensiblement plus faibles que ceux obtenus pour les dérivés *cis*. La collection ayant été réalisée à température ambiante, les ellipsoïdes de vibration de la plupart des atomes sont assez importants. On observe plus particulièrement des déplacements importants ($\sim 0,48 \text{ \AA}$) sur les atomes d'oxygène du groupement nitro situé à l'extrémité de la molécule.

Conformation du macrocycle

Le nombre de fragments, comprenant plusieurs atomes coplanaires, obtenus par décomposition du macrocycle est ici de six. La conformation de cet isomère peut s'exprimer par la notation condensée $[2\ 3\ * \ 4\ 3\ 4\ * \ 4\ *]$. Seuls 2 contacts H...H transannulaires proches du fragment de 3 atomes sont à mentionner : $H2(C16) \dots H1(C3) = 2,32 \text{ \AA}$ et $H2(C16) \dots H2(C4) = 2,73 \text{ \AA}$.

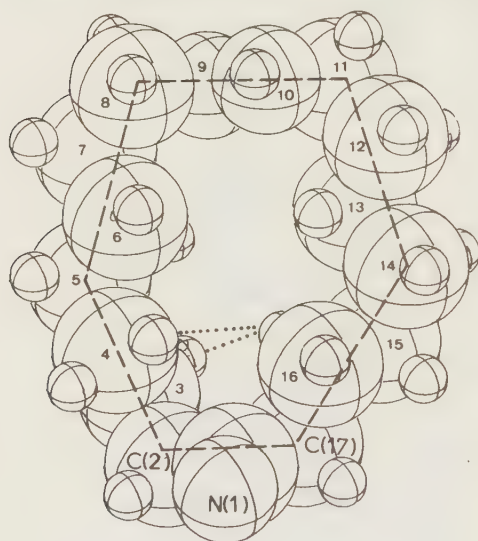


Figure 4.18 DNPHTC. Vue perpendiculaire au plan moyen du macrocycle. Le rayon des sphères est égal au rayon covalent des atomes correspondants.

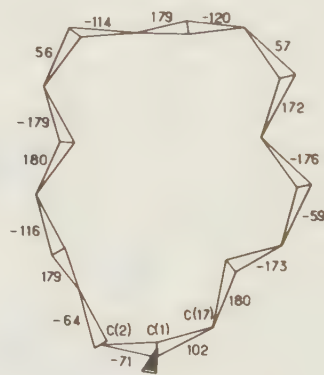


Figure 4.19 DNPHTC.

Angles de torsion du macrocycle.

Le tableau 4.17 (plans 3 à 8) donne l'équation des plans moyens de chaque fragment et la fig. 4.20 montre, pour chacun d'eux, les orientations respectives de leur plan caractéristique.

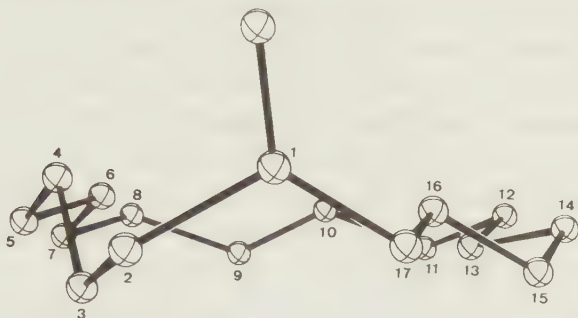


Figure 4.20 DNPHTC $[2\ 3\ * \ 4\ 3\ 4\ * \ 4\ *]$. Vue parallèle au plan moyen du macrocycle.

Les interactions stériques entre substituant et macrocycle se résument, comme dans le cas des dérivés *cis*, aux 2 contacts :

$H(N2) \dots H1(C16)$	$2,34\ \text{\AA}$
$H(N2) \dots H2(C17)$	$2,03\ \text{\AA}$

Empilement moléculaire

L'empilement moléculaire du dérivé DNPHTC est en tous points comparable à celui de la DNPHTC- β . Les molécules s'accouplent par paires en disposant la face intérieure de leur groupement aromatique de part et d'autre d'un centre de symétrie. Le glissement de l'une vers l'autre est bloqué par un contact Van der Waals $O(4) \dots H1'(C16)$ de $2,65\ \text{\AA}$. L'écartement des groupes aromatiques appartenant aux deux molécules de la paire est de $3,48\ \text{\AA}$. L'interaction entre groupes DNPH est importante mais aucune distance inférieure à deux fois le rayon de Van der Waals des atomes impliqués n'est observée. Cette disposition particulière éloigne les groupements macrocycliques des centres de symétrie pour former, le long de l'axe z , une alternance de noyaux aromatiques et de macrocycles. Ce type d'empilement minimise donc les contacts entre substituants et macrocycles. On peut dénombrer environ 20 contacts $H \dots H$ intermoléculaires, inférieurs à $2,8\ \text{\AA}$, par groupe macrocyclique. Aucun ne présente une distance significativement courte.

Comparaisons de conformations des formes cis et trans des dérivés de la civettone

L'étude conformationnelle des molécules macrocycliques fait intervenir le concept de conformation dite "libre de contrainte" ('strain free'). On entend par là qu'il est possible d'envisager un arrangement d'atomes pour lequel les contraintes de Baeyer et de Pitzer soient pratiquement nulles. Ainsi, toutes les molécules cycliques caractérisées par un maximum de liaisons anti pour un minimum de liaisons syn-clinales idéales auront une conformation libre de contrainte. Il est aisé de comprendre que ce type de conformation n'est possible que pour les molécules cycliques paires, alors que celles à cycle impair devront admettre un minimum de liaisons anti-clinales ou syn-clinales déformées.

Dans le cas des dérivés de la civettone, la répartition des liaisons suivant leur type de conformation est la suivante (en excluant la double liaison $-C(9)=C(10)-$) :

<u>Type de conformation</u>	<u>Nombre de liaisons de même type</u>		
	<u>DNPαHCC- a</u>	<u>DNPβHCC- β</u>	<u>DNPγHC</u>
<u>Anti</u> -périplanaire	7	8	7
<u>Syn</u> -clinale	6	6	5
<u>Anti</u> -clinale	3	2	4

Le macrocycle étant formé de 17 atomes, sa dimension n'est pas suffisante pour admettre la présence de deux chaînes linéaires ('all trans') reliant les fragments rigides imposés par les carbones sp^2 . La conformation de moindre énergie, pour une chaîne de 7 atomes, sera donc composée d'une suite de 2 fragments de conformation anti-périplanaire, reliés par 1 ou 2 atomes communs. Cette chaîne devra comprendre au moins une liaison de type syn-clinal. Cet arrangement est bien observé, dans les trois composés, pour la chaîne C(11)...C(17). Ceci étant établi, il reste à expliquer pourquoi la conformation de la chaîne opposée diffère d'un isomère à l'autre.

Nous avons vu que la chaîne linéaire, caractéristique d'un des côtés du macrocycle des dérivés cis est formée, dans le cas de l'isomère trans, d'une ligne brisée incurvée vers l'extérieur et composée de 2 fragments plans distincts. Ce phénomène ne semble pas dû aux répulsions transannulaires mais plutôt à la configuration de la double liaison. La distance interatomique C(8)...C(11) observée dans les structures de l'isomère cis est de 3,07 Å alors que pour la forme trans, celle-ci passe à 3,87 Å. Cette différence joue un rôle essentiel pour la description comparative des deux types de conformations.

Les atomes C(2) et C(8) occupent des positions clés, plus ou moins rigides, puisqu'ils sont liés à un carbone sp^2 . Le problème est donc de relier ces deux atomes par une chaîne de 5 carbones, selon une conformation d'énergie minimum, en tenant compte des contraintes stériques imposées par la chaîne latérale opposée. Dans le cas de la trans-civettone, C(2) et C(8) occupent deux sommets du polygone formé par les droites virtuelles joignant le milieu des liaisons de chaque fragment plan et sont reliés par deux fragments de conformations antipériplanaires. La liaison gauche impliquée dans la séquence C(2)...C(8) est anti-clinale et n'est donc pas favorable énergétiquement. Cependant, cette conformation permet de décrire la structure en une suite de fragments plans parfaits, ce qui n'est pas le cas pour l'isomère cis. En effet, pour ce dernier, la conformation de la séquence C(2)...C(8) est un compromis entre la situation idéale ('all trans') et une suite de deux fragments de conformations anti-périplanaires. La distance C(8)...C(11) étant plus faible que dans l'isomère trans, les contraintes transannulaires sont plus importantes et C(8) ne peut pas occuper un des sommets du polygone. Cette fonction est remplie par C(7) et conduit à un manque d'atome commun entre deux fragments consécutifs impliquant également la présence d'une liaison gauche de conformation anti-clinale. La distance interatomique C(8)...C(11) joue donc un rôle important dans la conformation du macrocycle.

Nous pouvons conclure que les différences spécifiques entre les deux isomères de la civettone sont essentiellement imposées par la configuration cis ou trans du fragment oléfinique.

Les dimensions moléculaires du macrocycle des 3 formes sont très proches les unes des autres comme le montre la fig. 4.21. Ceci explique la possibilité d'obtention de cristaux mixtes entre composés non dérivés (voir chap.3).

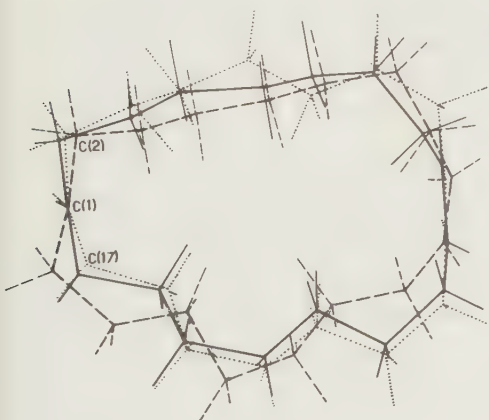


Figure 4.21 Projection sur le plan moyen des macrocycles pour les trois formes de la civettone. La superposition fait coïncider, pour les trois cycles, la droite virtuelle passant par C(1) et le milieu de la liaison C(9)=C(10).

----- DNP HCC- α
 ——— DNP HCC- β
 DNP HTC

La fig. 4.22 montre que le modèle obtenu pour la phase désordonnée de la cis-civettone non dérivée est en bon accord avec les structures obtenues à partir des dérivés DNPH.

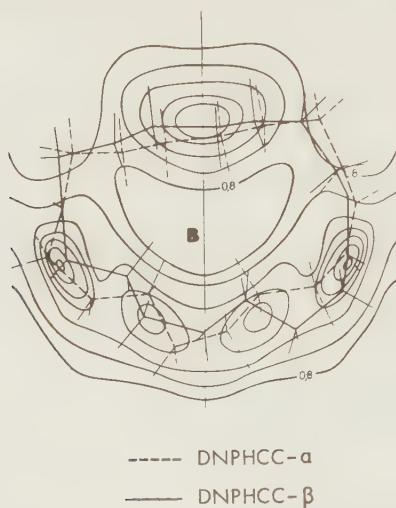


Figure 4.22 Superposition des squelettes moléculaires des 2 formes de la cis-civettone dérivée avec la section du E-map obtenue pour la phase plastique du composé naturel.

ANALYSE CONFIGURATIONNELLE DES GROUPES DNPH

Contrairement aux groupes macrocycliques des trois structures décrites jusqu'ici, les fragments DNPH ne sont pas affectés par des phénomènes de désordres partiels. Seuls des mouvements oscillants, d'origine thermique, auront pour effet de diminuer la longueur apparente des liaisons, et ceci, plus particulièrement dans la région du groupement nitro situé en *para*. La géométrie observée pour chaque fragment DNPH peut être considérée comme bonne et leur analyse portera sur la moyenne pondérée des trois.

Le calcul des valeurs moyennes pondérées se réfère au formalisme donné par Domenicano, Vaciago & Coulson [50] :

$$\text{Valeur moyenne pondérée : } x_m = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i / \sigma_i^2)}{\sum_{i=1}^N (1 / \sigma_i^2)} \quad 4.6$$

Déviations standard :

$$4.7 \quad \sigma_m = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - x_m)^2 / \sigma_i^2}{N-1 \sum_{i=1}^N (1 / \sigma_i^2)}} \quad \text{et} \quad \sigma'_m = \sqrt{1 / \sum_{i=1}^N (1 / \sigma_i^2)} \quad 4.8$$

où les σ_i représentent les écarts types des x_i tels qu'ils résultent de l'affinement.

Les écarts types σ_m et σ'_m sont représentatifs de la cohérence externe et interne (respectivement) des données dont on calcule la moyenne. Les longueurs de liaison et angles de valence ainsi calculés figurent dans le tableau 4.18.

Noyau aromatique :

Les carbones aromatiques sont distribués dans un plan moyen avec un écart type moyen de 0,01 Å. L'analyse de la configuration de ce groupement montre avec évidence la déformation du noyau hexagonal induite par la substitution. Ce concept a été généralisé par Domenicano & coll. [50 ; 51] pour la plupart des substituants du noyau benzénique. En 1966 déjà, Carter [52] avait suggéré que le fort pouvoir attracteur d'électrons du groupe NO_2 pouvait conduire à une diminution du caractère s de la liaison C-N et, par voie de conséquence, à l'augmentation du caractère s de la liaison C-C adjacente conduisant à l'ouverture de l'angle C-C-C.

Tableau 4.18

GEOMETRIE MOYENNE DU GROUPE DNPH

(le numérotage se réfère à la fig. 4.4 p.48)

Distances interatomiques (Å) (σ'_m et $\sigma_m \times 10^3$)

	$\bar{d}$	σ'_m	σ_m		$\bar{d}$	σ'_m	σ_m
O(1)-N(3)	1,233	7	7	C(1)-C(2)	1,530	8	18
O(2)-N(3)	1,233	7	5	C(1)-C(17)	1,480	8	11
O(3)-N(4)	1,208	7	6	C(18)-C(19)	1,417	7	5
O(4)-N(4)	1,234	7	10	C(18)-C(23)	1,399	7	13
N(1)-N(2)	1,398	7	8	C(19)-C(20)	1,382	8	4
N(1)-C(1)	1,289	7	2	C(20)-C(21)	1,355	8	5
N(2)-C(18)	1,351	7	8	C(21)-C(22)	1,380	8	13
N(3)-C(19)	1,463	7	5	C(22)-C(23)	1,345	8	5
N(4)-C(21)	1,487	8	3				

Angles de valence ($^\circ$) (σ'_m et $\sigma_m \times 10^1$)

	$\bar{\angle}$	σ'_m	σ_m		$\bar{\angle}$	σ'_m	σ_m
N(2)-N(1)-C(1)	114,1	4	23	N(2)-C(18)-C(23)	121,5	5	2
N(1)-N(2)-C(18)	118,4	4	1	C(19)-C(18)-C(23)	114,7	5	1
O(1)-N(3)-O(2)	121,2	5	1	N(3)-C(19)-C(18)	121,3	5	3
O(1)-N(3)-C(19)	120,2	5	8	N(3)-C(19)-C(20)	114,9	5	1
O(2)-N(3)-C(19)	118,7	5	5	C(18)-C(19)-C(20)	123,9	5	4
O(3)-N(4)-O(4)	124,7	6	20	C(19)-C(20)-C(21)	116,8	6	15
O(3)-N(4)-C(21)	118,4	6	18	N(4)-C(21)-C(20)	117,5	6	13
O(4)-N(4)-C(21)	116,6	6	1	N(4)-C(21)-C(22)	119,7	6	5
N(1)-C(1)-C(2)	112,6	5	6	C(20)-C(21)-C(22)	122,4	6	10
N(1)-C(1)-C(17)	127,5	5	8	C(21)-C(22)-C(23)	119,4	5	8
C(2)-C(1)-C(17)	119,9	5	1	C(18)-C(23)-C(22)	122,5	5	6
N(2)-C(18)-C(19)	123,8	5	1				

Cet effet a été plus récemment démontré par les travaux de Coppens [53] à partir des cartes de densité de déformation X-N de la p-nitropyridine N-oxide.

Dans notre cas, les valeurs de 122,4 et 123,9° observées pour les angles de valence des carbones en para et ortho confirment les valeurs répertoriées par Domenicano sur 21 composés. L'angle de valence du C ipso est également déformé puisque la valeur observée est de 114,7°. Ces résultats sont tout-à-fait comparables à ceux obtenus par Bailey & Prout [54] pour la 2,4,6-trinitrophénylazide, et à ceux de Potenza & coll. [59], Begley & coll [60] pour des dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazone.

Groupelements nitro :

La torsion de la liaison O-N-C-C diffère d'un groupe nitro à l'autre. Pour celui situé en para, cette torsion est de 9,5° pour la DNP β CC- β et la DNP β TC, alors qu'elle est de 1,8° pour le composé DNP β CC- α . Cette différence peut être attribuée au type d'empilement moléculaire.

Pour le substituant nitro situé en ortho du groupement hydrazo, la situation est différente puisque O(1) est impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire avec H(N2). Ainsi, la torsion autour de la liaison C-N est bloquée. Sa moyenne pour les trois composés vaut 2,3°. La géométrie de la liaison hydrogène intramoléculaire est la suivante :

		<u>DNPβCC-α</u>	<u>DNPβCC-β</u>	<u>DNPβTC</u>
N(2)-H(N2)	(Å)	1,11	0,83	0,98
N(2).....O(1)	(Å)	2,60	2,63	2,65
O(1).....H(N2)	(Å)	1,84	2,04	1,93
O(1)...H(N2)...N(2)	(°)	122,1	127,2	127,6

La moyenne pondérée des longueurs de liaison N-O (1,224 Å) est légèrement inférieure à celle observée pour des composés de même nature (1,247 Å) [55], en raison du mouvement thermique assez important des oxygènes.

Groupelement hydrazo :

La configuration de ce groupement est spécialement affectée par les contraintes stériques entre H(N2) et deux des hydrogènes du macrocycle. Ces contraintes ont pour conséquence de déformer particulièrement les angles de valence N(1)-C(1)-C(2) (112,6°) et N(1)-C(1)-C(17) (127,5°). Pour les mêmes raisons, on constate une torsion anormale des liaisons C(1)-N(1) et N(1)-N(2) contribuant également à la minimisation des répulsions H...H :

			<u>DNPHCC- α</u>	<u>DNPHCC- β</u>	<u>DNPHTC</u>
τ	N(2)-N(1)-C(1)-C(2)	($^{\circ}$)	179,8	178,5	176,2
τ	N(2)-N(1)-C(1)-C(17)	($^{\circ}$)	-2,6	-2,2	-2,5
τ	C(1)-N(1)-N(2)-C(18)	($^{\circ}$)	175,8	175,1	172,3

Les longueurs de liaison N-N et C-N que nous avons observées sont en bon accord avec les valeurs trouvées par Tabata & coll. [43] pour ce même groupement.

STRUCTURE CRISTALLINE ET MOLECULAIRE DU DERIVE DNPH DE LA MUSCONE

Partie expérimentale

La 2,4-dinitrophénylhydrazone de la muscone (DNPHM) cristallise sous forme de prismes allongés de couleur jaune foncé dans l'acétone et l'acétonitrile. Dans l'éthanol, cette substance forme des agglomérats globulaires de très fines aiguilles inutilisables pour une étude de diffraction. Après observation des extinctions optiques au microscope polarisant, notre choix s'est porté sur les cristaux obtenus par évaporation lente dans l'acétone. L'étude de leur comportement en fonction de la température a été réalisée de 20 à -100°C . Avec l'abaissement de température, nous avons constaté un fort élargissement des pics de la plupart des cristaux, pouvant aller jusqu'à une scission franche pour certaines réflexions. Pour cette raison, la collection des intensités a été accomplie à une température de -50°C , sur un cristal de dimensions : 0,13 x 0,15 x 0,35 mm.

L'abaissement des intensités diffractées avec l'augmentation de l'angle θ nous a conduit à limiter la sphère de réflexion à $\theta_{\text{max}} = 20^{\circ}$. Afin de minimiser les écarts types sur les intensités diffractées, les 2062 réflexions uniques ont été mesurées à raison de 2 balayages par pic. Les conditions de mesure pour la collection des données et les paramètres cristallographiques sont rassemblés dans l'annexe Ig.

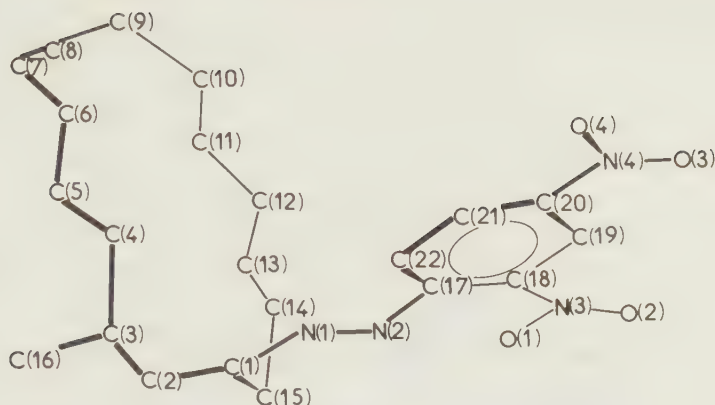


Figure 4.23 DNPHM. Numérotage des atomes

Résolution de la structure

Parmi les 2062 réflexions uniques mesurées, 1132 répondent au critère $|F_o| \geq 2\sigma(F_o)$ et sont considérées comme observables. La statistique de Wilson a conduit à un facteur de température global B de $3,95 \text{ \AA}^2$ et l'analyse de la distribution des valeurs de $|EI|$ est en faveur d'un groupe centrosymétrique. Les tentatives de résolution par les méthodes directes ont abouti, comme dans le cas des dérivés tricliniques de la civettone, à l'obtention d'une mosaïque hexagonale sans fragment macrocyclique reconnaissable. Le problème a donc été abordé d'une manière identique à celle décrite pour la résolution de la DNPHCC- β . Une des solutions, obtenue par un E-map (MULTAN 74), présentant plusieurs possibilités cohérentes de placer le groupement DNPH, a été choisie comme point de départ pour la résolution. L'ensemble de départ ayant engendré un tel résultat est reporté dans le tableau 4.19. Les conditions imposées pour le calcul des $|EI|$ et pour l'extension des phases étaient les suivantes :

- correction de Debye pour le fragment DNPH
- application d'un facteur d'échelle à chaque groupe de parité
- seules les 300 plus grandes valeurs de $|EI|$ ont été considérées
- Le nombre de relations $\sum 2$ a été fixé à 2000 (limite du programme)

Tableau 4.19

No symbolique	h	k	l		type
1	1	2	1	+	O
9	1	-5	12	+	O
10	1	4	2	+	O
4	2	4	2	+	S
5	5	0	-10	-	A
12	2	-3	5	+	A
17	0	2	2	-	A

O : réflexion participant à la définition de l'origine

S : semi-invariant de structure

A : autre réflexion faisant partie de l'ensemble de départ

Six possibilités de superposition du fragment DNPH aux maximums de densité électronique de ce E-map sont observées. Chacune de ces possibilités a servi de point de départ pour calculer des synthèses de Fourier et pour l'une d'elles, il a été possible d'observer 26 pics reliés par une géométrie cohérente représentant une partie de la molécule. A ce stade ($R = 40\%$), les 4 atomes manquants n'ayant pu être localisés, l'hypothèse d'une solution translatée a été envisagée. La recherche des éléments de symétrie par synthèse différentielle de Fourier dans P1 a montré qu'un vecteur de translation (0,021 ; 0,010 ; -0,033) devait être appliqué. Ce dernier est parallèle au plan moyen du groupement DNPH et sa grandeur est telle que la solution exacte ne figurait pas parmi les pics du E-map, comme le montre la figure 4.24

Une fois cette translation appliquée, une synthèse de Fourier dans $P\bar{1}$ nous a permis de localiser les 4 atomes manquants. Trois cycles d'affinement 'bloc diagonal' des coordonnées et facteurs de température isotropes de toute la molécule ont conduit à un R_w de 16 % pour $w = 1/\sigma^2(F_o)$.

A ce stade de la résolution, la géométrie du macrocycle s'est avérée très mauvaise. L'attribution de tenseurs de vibrations anisotropes et leur affinement ont pu mettre en évidence un désordre sur la plupart des positions atomiques plutôt qu'un fort mouvement thermique. Le tabl. 4.20 donne les coordonnées et les déplacements moyens (RMSD) observés pour les atomes du macrocycle à ce stade de l'affinement.

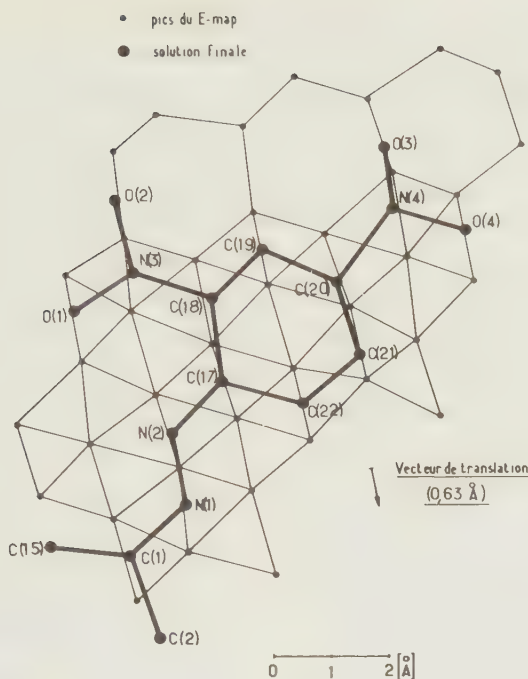


Figure 4.24 Position réelle du fragment DNPH par rapport à la mozaïque hexagonale résultant des méthodes directes.

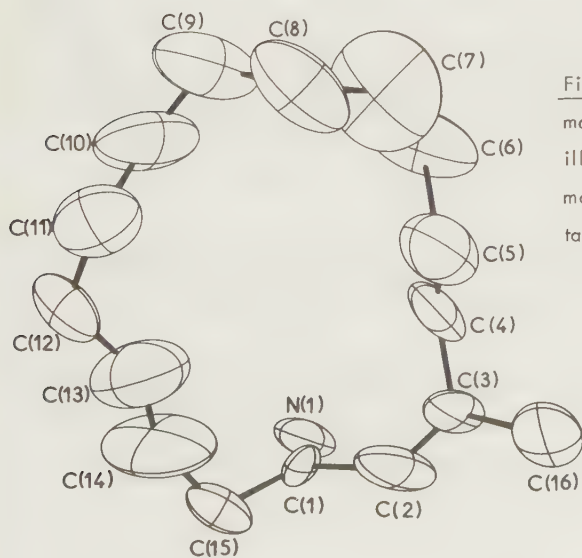


Figure 4.25 Vue du fragment macrocyclique de la DNPHM illustrant les déplacements moyens mentionnés dans le tableau 4.20

Tableau 4.20

Nom	Coordonnées atomiques			RMSD ($\text{\AA}$)			(*)
	x	y	z	p	m	g	
C(1)	0,7775	0,9193	0,2932	0,12	0,22	0,31	
C(2)	0,8506	0,9504	0,2200	0,18	0,26	0,47	
C(3)	0,9295	0,8705	0,1735	0,13	0,22	0,72	
C(4)	0,9046	0,6851	0,1500	0,18	0,30	0,37	
C(5)	0,8141	0,5757	0,0875	0,29	0,33	0,43	
C(6)	0,8211	0,3823	0,0765	0,17	0,31	0,54	
C(7)	0,6898	0,2944	0,0412	0,18	0,52	0,61	
C(8)	0,5205	0,2671	0,0452	0,21	0,32	0,50	
C(9)	0,4510	0,1931	0,1035	0,26	0,32	0,51	
C(10)	0,4164	0,2898	0,1747	0,23	0,35	0,51	
C(11)	0,2997	0,4131	0,1859	0,26	0,36	0,39	
C(12)	0,3077	0,5433	0,2579	0,18	0,24	0,39	
C(13)	0,4377	0,6831	0,2682	0,29	0,40	0,51	
C(14)	0,4796	0,8157	0,2932	0,19	0,40	0,64	
C(15)	0,5940	0,9546	0,3054	0,19	0,21	0,34	

(*) p, m et g correspondent respectivement aux petits, moyens et grands axes des ellipsoïdes de vibration.

Les considérations suivantes ont donc été envisagées :

- pour chaque site atomique caractérisé par un déplacement moyen plus grand que $0,5 \text{ \AA}$, un désordre local doit être envisagé.
- Ces sites seront dédoublés le long du plus grand axe de vibration, à une distance du centre égale à la moitié du déplacement.
- Chaque nouvelle position ainsi calculée se verra attribuer un taux d'occupation de $1/2$.
- L'affinement de ces positions devra conduire à une géométrie acceptable sinon le dédoublement sera supprimé.

Ce procédé a été appliqué avec succès et a permis de définir des positions dédoublées pour six sites atomiques (voir fig. 4.26). Pour des atomes caractérisés par des déplacements moyens importants le long de deux axes de vibration, le dédoublement est ambigu. C'est

le cas de C(7), pour lequel aucun affinement n'a convergé vers des valeurs géométriques cohérentes.

Les affinements successifs ont été poursuivis d'une part, sur le groupement DNPH avec attribution de tenseurs anisotropes pour chaque atome et, d'autre part, sur le fragment macrocyclique en restreignant la matrice aux termes 'blocs diagonaux'. Les facteurs de température des atomes du macrocycle ont été bloqués lors des affinements des positions désordonnées puis affinés isotropiquement.

L'attribution d'une fonction de poids de $1/\sigma^2(F_o)$ aux réflexions, n'a pas été jugée appropriée en raison des trop grands écarts entre poids minimum et maximum. Un schéma de pondération $(1/2 + \sigma^2(F_o))^{-1}$ s'est avéré plus adéquat. Le facteur de confiance final, fondé sur les 1132 réflexions observables, sans participation des atomes d'hydrogène, a été de 10,2 %.

Description du désordre

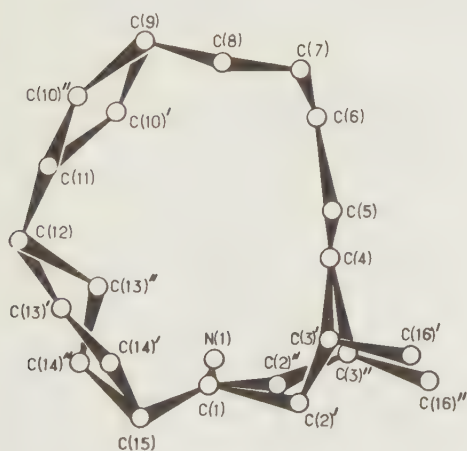


Figure 4.26 Projection sur le plan moyen des atomes du macrocycle.

La figure 4.26 illustre les phénomènes de désordres locaux ayant pu être résolus par les techniques d'affinement.

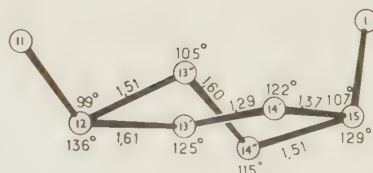
Il est clair que ces désordres partiels s'étendent à toute la molécule, mais, pour certains atomes, il est difficile de trancher entre désordre local et fort mouvement thermique. (Pour des déplacements moyens inférieurs à $0,4 \text{ \AA}$, le dédoublement des sites atomiques n'est pas envisageable car il donne lieu à de trop fortes corrélations lors des affinements).

Le dédoublement des sites atomiques à haute anisotropie vibrationnelle permet d'envisager un désordre croisé entre deux atomes voisins reliés par une distance trop courte et caractérisés par des angles de

valence trop grands. Ce phénomène a très bien été démontré, dans notre cas, pour les atomes C(13) et C(14) :

Géométrie après affinement avec facteurs de température anisotropes, sans considération de désordre

Géométrie après affinement du désordre



Validité du modèle désordonné

Il nous reste à définir si le choix du dédoublement des sites atomiques le long du plus grand axe de vibration est judicieux. Pour ce faire, nous avons calculé une section de Fourier dans le plan moyen des sites désordonnés C(13)', C(13)'', C(14)' et C(14)'', sans inclure ces atomes dans le calcul des facteurs de structure. La fig. 4.27 montre d'une part, que le choix des déplacements initiaux était correct et, d'autre part, que les affinements ont convergé vers des positions convenables.

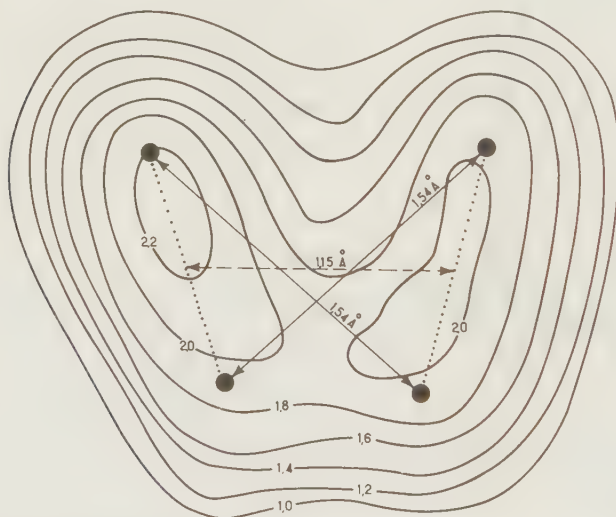


Figure 4.27 Section de Fourier parallèle au plan moyen passant par C(13)', C(13)'', C(14)' et C(14)''. Ces atomes ont été exclus du calcul des facteurs de structure.

($\longleftrightarrow$) distance observée sans considération de désordre

($\longleftrightarrow$) représentation idéale d'un désordre croisé

$$\text{Equation du plan : } 7,76x - 2,52y + 12z = 2,28$$

Résultats et discussion

Le numérotage des atomes se réfère aux figures 4.23 et 4.26. Les coordonnées atomiques et facteurs de température sont rassemblés dans les tableaux 4.21 et 4.22.

Les désordres locaux observés sur le groupement macrocyclique nous ont permis de définir 8 conformations de géométrie raisonnable comme suit :

DNPHM(1) : F A' B' C'	DNPHM(5) : F A'' B'' C'
DNPHM(2) : F A'' B' C'	DNPHM(6) : F A' B'' C''
DNPHM(3) : F A' B'' C'	DNPHM(7) : F A'' B' C''
DNPHM(4) : F A' B' C''	DNPHM(8) : F A'' B'' C''

- F représente l'ensemble des atomes non désordonnés
- A, B, C représentent les régions désordonnées et incluent respectivement les atomes C(2)C(3)C(16) ; C(10) ; C(13)C(14)
- Les indices ' et '' caractérisent les positions désordonnées d'un même site atomique selon le numérotage adopté à la fig. 4.26

Ces 8 conformations et leurs angles de torsion caractéristiques sont schématisées dans la figure 4.30. D'une manière générale, les droites virtuelles, passant par le milieu des liaisons de chaque fragment comprenant plusieurs atomes coplanaires, forment un pentagone irrégulier. Cette situation est comparable à celles observées pour les dérivés de la cis-civettone, mais le cycle étant plus petit, la déformation de la ligne brisée C(9)...C(15)

est plus importante. La fig. 4.28 illustre cette conformation type pour le macrocycle du conformère DNPHM(3).

Il est à noter que le groupe méthyl est toujours rattaché à la chaîne linéaire et se situe à une distance d'environ 1 Å du plan moyen passant par les atomes du macrocycle.

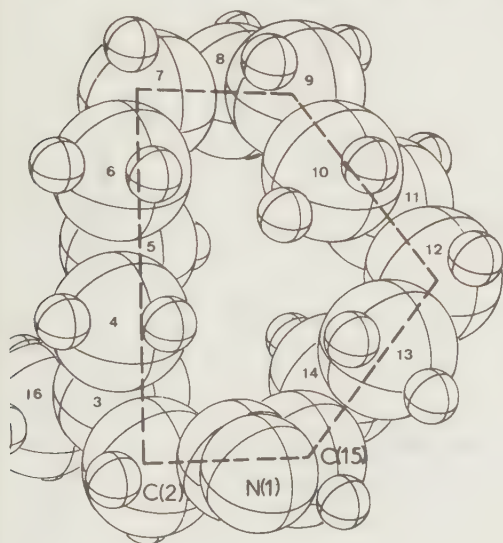


Figure 4.28 DNPHM(3) [2 5 2 3 3]

Vue perpendiculaire au plan moyen du macrocycle.

Les paramètres géométriques (tableau 4.23) des conformères de la fig. 4.30, bien que laissant à désirer, font tout de même ressortir des valeurs moyennes acceptables.

La présence de plusieurs conformères macrocycliques dans l'édifice cristallin se répercute également sur les positions atomiques du groupe DNPH. En effet, celui-ci est caractérisé par des facteurs de température importants.

Dans de telles circonstances, la discussion des contacts H...H intra- ou intermoléculaires ne revêt aucune signification. Les coordonnées atomiques des atomes d'hydrogène ne seront donc pas mentionnées.

L'empilement moléculaire de la DNPHM est comparable à ceux décrits pour les dérivés DNPH de la civettone. La distance entre les plans moyens des deux groupes DNPH situés de part et d'autre du centre de symétrie ($1, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$) est de $3,32 \text{ \AA}$. Aucune distance intermoléculaire anormalement courte n'est relevée.

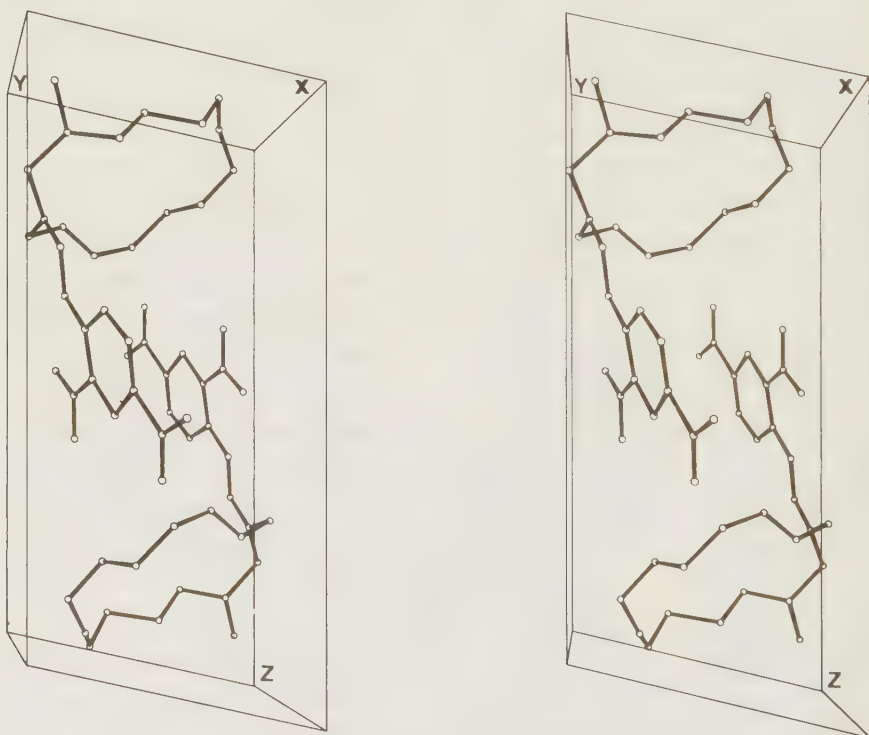


Figure 4.29 DNPHM(1) . Vue stéréoscopique de la maille
L'origine se situe derrière, en haut à droite.

Tableau 4.21 DNPBM. Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique ($\times 10^3$) du groupe DNPH avec leurs déviations standard.

Les facteurs d'agitation thermique sont de la forme : $\exp \{ -2\pi^2 (U_{11}^2 h^2 a^{*2} + \dots + 2U_{23} k l b^* c^*) \}$

ATOME	X	Y	Z	U11	U22	U33	U12	U13	U23
O(1)	630 (2)	868 (2)	524 (1)	108 (14)	89 (12)	72 (13)	60 (11)	30 (11)	31 (10)
O(2)	701 (2)	808 (2)	631 (1)	140 (16)	121 (14)	72 (13)	66 (11)	40 (12)	30 (12)
O(3)	1208 (2)	588 (2)	675 (1)	135 (17)	72 (12)	113 (16)	47 (11)	-3 (13)	31 (12)
O(4)	1374 (2)	540 (2)	583 (1)	114 (16)	100 (15)	171 (20)	46 (12)	23 (14)	54 (13)
N(1)	891 (2)	878 (2)	340 (1)	119 (18)	48 (12)	90 (17)	28 (11)	20 (14)	-6 (12)
N(2)	834 (2)	857 (2)	411 (1)	102 (16)	62 (13)	32 (12)	45 (11)	12 (11)	19 (10)
N(3)	736 (3)	815 (2)	562 (1)	102 (20)	82 (16)	64 (17)	30 (14)	16 (15)	53 (14)
N(4)	1243 (3)	593 (3)	610 (1)	120 (22)	72 (16)	77 (18)	9 (15)	47 (17)	-9 (15)
C(17)	930 (3)	799 (2)	462 (1)	81 (21)	15 (14)	61 (20)	2 (13)	21 (17)	10 (13)
C(18)	895 (3)	770 (3)	536 (1)	43 (17)	83 (17)	64 (19)	-7 (13)	36 (15)	29 (14)
C(19)	993 (3)	708 (2)	589 (1)	46 (16)	68 (16)	77 (18)	32 (12)	-39 (14)	3 (13)
C(20)	1145 (3)	668 (2)	550 (2)	57 (18)	45 (15)	120 (23)	30 (13)	-25 (17)	35 (15)
C(21)	1200 (3)	693 (3)	482 (1)	110 (22)	69 (18)	55 (18)	-2 (15)	41 (17)	16 (14)
C(22)	1093 (3)	755 (3)	438 (1)	65 (19)	57 (16)	85 (20)	30 (14)	-28 (16)	12 (14)

Tableau 4.22 DNPHM . Coordonnées ($\times 10^3$) des sites possibles pour les atomes du macrocycle et leurs déviations standard. Les facteurs d'agitation thermique sont de la forme : $\exp(-8\pi^2 U \cdot \sin^2 \theta / \lambda^2)$

ATOME	X	Y	Z	U
C(1)	770 (2)	923 (2)	291 (1)	52 (6)
C(2)'	902 (4)	990 (4)	232 (2)	27 (10)
C(2)''	805 (4)	936 (4)	211 (2)	7 (9)
C(3)'	861 (5)	852 (4)	154 (2)	42 (11)
C(3)''	976 (4)	896 (4)	188 (2)	36 (12)
C(4)	912 (3)	681 (3)	150 (1)	91 (8)
C(5)	813 (4)	580 (4)	89 (2)	133 (12)
C(6)	803 (3)	376 (3)	83 (2)	97 (9)
C(7)	693 (4)	295 (4)	20 (2)	172 (13)
C(8)	524 (4)	258 (4)	48 (2)	132 (11)
C(9)	446 (3)	186 (3)	102 (2)	119 (11)
C(10)'	473 (6)	314 (6)	177 (3)	97 (18)
C(10)''	386 (6)	274 (6)	175 (3)	81 (17)
C(11)	288 (3)	407 (3)	184 (2)	122 (11)
C(12)	308 (3)	546 (3)	262 (1)	78 (8)
C(13)'	442 (6)	706 (6)	303 (3)	107 (20)
C(13)''	444 (5)	667 (5)	242 (3)	64 (14)
C(14)'	490 (7)	828 (6)	270 (3)	113 (18)
C(14)''	473 (6)	822 (6)	317 (3)	95 (21)
C(15)	602 (3)	963 (3)	310 (1)	73 (8)
C(16)'	933 (4)	902 (4)	87 (2)	43 (15)
C(16)''	1027 (5)	970 (5)	113 (3)	68 (12)

Tableau 4.23 DNPBM GEOMETRIES MOLECULAIRES

Distances interatomiques (Å) et déviations standard :

O(1)-N(3)	1,22(3)	C(6)-C(7)	1,36(4)
O(2)-N(3)	1,26(3)	C(7)-C(8)	1,49(4)
O(3)-N(4)	1,21(3)	C(8)-C(9)	1,36(5)
O(4)-N(4)	1,25(3)	C(9)-C(10)'	1,47(5)
N(1)-N(2)	1,39(3)	C(9)-C(10)"	1,46(5)
N(1)-C(1)	1,37(3)	C(10)'-C(11)	1,73(6)
N(2)-C(17)	1,34(3)	C(10)"-C(11)	1,40(6)
N(3)-C(18)	1,43(3)	C(11)-C(12)	1,55(3)
N(4)-C(20)	1,53(4)	C(12)-C(13)'	1,61(5)
C(1)-C(2)'	1,66(4)	C(12)-C(13)"	1,51(5)
C(1)-C(2)"	1,47(4)	C(13)'-C(14)'	1,29(8)
C(1)-C(15)	1,46(3)	C(13)"-C(14)"	1,60(6)
C(2)'-C(3)'	1,56(4)	C(14)'-C(15)	1,37(5)
C(2)"-C(3)"	1,51(5)	C(14)"-C(15)	1,51(5)
C(3)'-C(4)	1,50(5)	C(17)-C(18)	1,40(4)
C(3)'-C(16)'	1,46(6)	C(17)-C(22)	1,45(3)
C(3)"-C(4)	1,76(4)	C(18)-C(19)	1,38(3)
C(3)"-C(16)"	1,62(6)	C(19)-C(20)	1,46(3)
C(4)-C(5)	1,35(3)	C(20)-C(21)	1,35(4)
C(5)-C(6)	1,65(4)	C(21)-C(22)	1,33(4)

Distances interatomiques (Å) sur les sites désordonnés :

C(2)'-C(2)"	0,87(4)	C(13)'-C(13)"	1,04(7)
C(3)'-C(3)"	1,04(5)	C(14)'-C(14)"	0,84(8)
C(10)'-C(10)"	0,73(7)	C(16)'-C(16)"	0,92(5)

Tableau 4.23 (suite)

Angles de valence :

N(2)-N(1)-C(1)	113(2)	C(8)-C(9)-C(10)'	106(3)
N(1)-N(2)-C(17)	121(2)	C(8)-C(9)-C(10)"	127(3)
O(1)-N(3)-O(2)	114(2)	C(9)-C(10)'-C(11)	105(3)
O(1)-N(3)-C(18)	126(2)	C(9)-C(10)"-C(11)	127(4)
O(2)-N(3)-C(18)	120(2)	C(10)'-C(11)-C(12)	108(3)
O(3)-N(4)-O(4)	122(2)	C(10)"-C(11)-C(12)	121(3)
O(3)-N(4)-C(20)	126(2)	C(11)-C(12)-C(13)'	136(3)
O(4)-N(4)-C(20)	112(2)	C(11)-C(12)-C(13)"	99(2)
N(1)-C(1)-C(2)'	96(2)	C(12)-C(13)'-C(14)'	125(5)
N(1)-C(1)-C(2)"	120(2)	C(12)-C(13)"-C(14)"	105(3)
N(1)-C(1)-C(15)	128(2)	C(13)'-C(14)'-C(15)	122(5)
C(2)'-C(1)-C(15)	131(2)	C(13)"-C(14)"-C(15)	115(4)
C(2)"-C(1)-C(15)	112(2)	C(1)-C(15)-C(14)'	107(3)
C(1)-C(2)'-C(3)'	102(2)	C(1)-C(15)-C(14)"	129(2)
C(1)-C(2)"-C(3)"	115(3)	N(2)-C(17)-C(18)	129(2)
C(2)'-C(3)'-C(4)	120(3)	N(2)-C(17)-C(22)	116(2)
C(2)'-C(3)'-C(16)'	112(3)	C(18)-C(17)-C(22)	115(2)
C(4)-C(3)'-C(16)'	104(3)	N(3)-C(18)-C(17)	115(2)
C(2)"-C(3)"-C(4)	95(2)	N(3)-C(18)-C(19)	116(2)
C(2)"-C(3)"-C(16)"	112(3)	C(17)-C(18)-C(19)	129(2)
C(4)-C(3)"-C(16)"	106(2)	C(18)-C(19)-C(20)	106(2)
C(3)'-C(4)-C(5)	105(3)	N(4)-C(20)-C(19)	103(2)
C(3)"-C(4)-C(5)	138(3)	N(4)-C(20)-C(21)	124(2)
C(4)-C(5)-C(6)	116(3)	C(19)-C(20)-C(21)	132(2)
C(5)-C(6)-C(7)	109(3)	C(20)-C(21)-C(22)	115(2)
C(6)-C(7)-C(8)	109(3)	C(17)-C(22)-C(21)	123(2)
C(7)-C(8)-C(9)	142(3)		

Valeurs moyennes :

$$\bar{r}_{C-C(sp^3)} = 1,51 \text{ \AA}$$

$$\bar{\angle}(C-C_{sp^3}-C) = 114,9^\circ$$

Figure 4.30

Angles de torsion des 8 conformations proposées pour la DNPHM



CHAPITRE 5 :

CALCULS CONFORMATIONNELS DES MUSCS

MACROCYCLIQUES ETUDIES

INTRODUCTION

La résolution de la structure moléculaire des muscs macrocycliques dérivés, par des techniques de diffraction des rayons X, a donné lieu à quelques ambiguïtés géométriques au niveau de la conformation des macrocycles. La haute anisotropie vibrationnelle et les désordres partiels observés sur ces molécules ont conduit à l'obtention de quelques paramètres structuraux irrationnels du point de vue chimique. Néanmoins, pour chacune de ces molécules, une conformation de moindre énergie pourra être envisagée par un calcul théorique fondé sur les méthodes de mécanique moléculaire. Des calculs conformationnels de ce type nous ont donc semblé nécessaires afin de pallier au manque de précision dû à la présence d'une structure partiellement désordonnée. D'autre part, les principales motivations d'un tel calcul ont été les suivantes :

- Démontrer l'influence du substituant DNPH sur le fragment macrocyclique
- Proposer une conformation stable de moindre énergie pour les muscs non dérivés
- Evaluer les énergies de contraintes des différentes conformations observées pour la cis-civettone et la muscone

DESCRIPTION DE LA METHODE ET HYPOTHESES DE TRAVAIL

Pour cette étude, nous avons utilisé une version modifiée du programme BIGSTRN de Andose et Mislow [28] avec une paramétrisation due à Allinger [61]. Ce programme permet de minimiser l'énergie conformationnelle définie par la relation 1.17 en fonction de tous les paramètres structuraux de la molécule. Les fonctions de potentiel utilisées pour le 'stretching' et pour la torsion d'une liaison sont similaires à celles décrites au chap. I avec une restriction pour l'énergie de torsion de la liaison oléfinique qui est définie comme suit:

$$E_t = 1/2 k_t (B + \cos 2 \varphi) - 0,34 (1 + \cos \varphi) \quad 5.1$$

où $B = +1$ ou -1 si k_t est respectivement positif ou négatif.

il est à noter que pour la torsion d'une liaison comprenant un carbone impliqué dans un groupe carbonyle, la relation 1.15 est appliquée, mais la constante de torsion peut être négative [62] pour rendre compte de l'effet stabilisant obtenu lorsque l'oxygène éclipse un atome de carbone [63].

Les autres fonctions de potentiel utilisées dans ce travail sont définies comme suit :

Déformation des angles de valence :

$$E_a = 1/2 k_a \{ (\theta - \theta_0)^2 - 0,007 (\theta - \theta_0)^3 \} \quad 5.2$$

Energie d'interaction entre atomes non liés :

$$E_{nl} = A \cdot \exp(-B \cdot r) - C \cdot r^{-6} \quad 5.3$$

où A, B et C sont des coefficients à déterminer empiriquement suivant le type d'atomes concernés, et r représente la distance entre 2 atomes non liés.

La méthode de minimisation adoptée est celle dite "Pattern Search". Une description de cette méthode ainsi qu'une critique générale des méthodes de minimisation est donnée par Schleyer [64].

Dans le cadre des molécules étudiées, une hypothèse importante a dû être envisagée puisque la paramétrisation des groupes nitro et hydrazo est inexistante :

Pour les muscs dérivés, l'énergie de contrainte sera calculée en ne retenant du groupe DNPH que sa contribution à l'énergie d'interaction entre atomes non liés.

Cette hypothèse est tout à fait acceptable puisque notre préoccupation majeure est de déterminer la conformation du macrocycle plutôt que celle du groupe DNPH.

En pratique, les constantes de force k_l , k_a et k_t seront considérées comme nulles pour le fragment DNPH. L'optimisation de géométrie ne portera que sur les atomes du macrocycle (y compris N(1)) en admettant comme fixe et représentative la configuration observée du substituant; nous obtiendrons ainsi la conformation d'énergie minimum du macrocycle en présence du substituant. Cette conformation pourra alors être comparée à la conformation

de moindre énergie de la cétone correspondante afin de déterminer quelle est l'influence du groupe DNPH sur la géométrie du macrocycle.

La nomenclature utilisée dans la suite de ce travail se réfère à celle adoptée jusqu'ici pour les composés dérivés. Pour les molécules non dérivées, les noms se rapporteront aux muscs macrocycliques correspondants suivis du numéro d'identification de son dérivé ; (pour les différentes conformations de la muscone, se référer à la nomenclature de la page 95).

RESULTATS

a) Géométrie moléculaire

Pour tous les composés étudiés, l'optimisation de géométrie par les techniques de mécanique moléculaire a conduit à des conformations ne variant pas essentiellement de celles observées. L'uniformisation relative des longueurs de liaisons et des angles de valence (voir tableau 5.2) a donné lieu à quelques changements des angles de torsion mais la conformation générale de chaque molécule n'en a pas été modifiée. Les plus grandes variations ($\pm 15^\circ$ en moyenne) entre angles de torsion observés et calculés ont été imputées aux liaisons en α et β de C(1).

L'optimisation de géométrie des composés dérivés et de leurs cétones correspondantes conduit à des conformations très voisines dans tous les cas. La comparaison des angles de torsion montre que les différences sont très faibles: $\pm 1,5^\circ$ en moyenne sauf pour les liaisons en α et β de C(1) où la différence est d'environ 6° en moyenne (9° au maximum). Ces variations sont dues essentiellement aux répulsions provoquées par la présence de l'hydrogène du groupe hydrazo sur les H portés par les carbones en α et β de C(1). Toutefois, ces variations étant très faibles, nous pouvons estimer que l'influence du substituant sur la géométrie du macrocycle est pratiquement nulle, tout au moins en ce qui concerne les conformations observées. Les calculs conformationnels ont montré que les 8 conformations proposées pour les dérivés de la muscone peuvent se réduire à 4 formes principales. En effet, les conformations ne différant que par la position de C(10) (soit les paires (3)-(1) ; (5)-(2) ; (6)-(4) et (7)-(8)) ont convergé vers des géométries très voisines (les angles de torsion impliquant C(10) diffèrent tout au plus de 10°). Ainsi, nous ne retiendrons, arbitrairement, que les formes (3), (5), (6) et (8), étant bien entendu qu'elles peuvent être considérées comme identiques aux formes (1), (2), (4) et (7) respectivement.

Le tableau 5.1 donne les angles de torsion après optimisation de géométrie des muscs non dérivés. Ces valeurs peuvent être comparées avec celles reproduites sur la fig. 4.30 pour les dérivés correspondants.

Tableau 5.1

Muscs non dérivés. Angles de torsion (*) des conformations optimisées

	<u>Cis</u> -civettone(α)	<u>Cis</u> -civettone(β)	<u>Trans</u> -civettone	Muscione (3)	Muscione (5)	Muscione (6)	Muscione (8)
C(1)-C(2)	-80	-60	-75	-70	-170	-80	-170
C(2)-C(3)	-70	-65	-65	-65	60	-70	65
C(3)-C(4)	175	165	180	155	60	150	70
C(4)-C(5)	180	180	-95	175	175	180	175
C(5)-C(6)	-175	180	180	165	180	175	180
C(6)-C(7)	-80	-75	170	-65	-65	-60	-70
C(7)-C(8)	-65	-60	60	-60	-65	-65	-70
C(8)-C(9)	130	155	-125	95	95	95	95
C(9)-C(10)	0	0	180	70	75	75	75
C(10)-C(11)	-95	-120	-120	170	175	-170	-165
C(11)-C(12)	180	65	60	60	65	75	80
C(12)-C(13)	180	180	175	65	70	180	-175
C(13)-C(14)	70	-170	-175	175	180	180	180
C(14)-C(15)	175	-60	-65	65	70	-65	-60
C(15)-C(16)	180	-175	-175	-	-	-	-
C(16)-C(17)	-65	-175	180	-	-	-	-
C(17)-C(1)	135	105	110	-	-	-	-
C(15)-C(1)	-	-	-	110	90	140	110

(*) Ces angles de torsion (arrondis à $2,5^\circ$ près) ne se rapportent qu'aux atomes endocycliques.

D'une manière générale, l'analyse des paramètres géométriques montre que les contraintes sont plus importantes pour la muscone qu'elles ne le sont pour la civettone. Ceci est dû essentiellement aux répulsions transannulaires plus fortes en raison de la dimension inférieure du cycle de la muscone. Ces contraintes se manifestent principalement par la déformation des angles de valence.

Tableau 5.2

Paramètres géométriques moyens après optimisation

	Longueurs de liaisons entre C sp^3 (Å)	Angles C-C-C (sp^3) (°)	Angles C-C=C (°)
DNP $\overline{HCC}$ - α	1,528 (2)	113,5 (0,9)	128,4 (0,6)
<u>Cis</u> -civettone (α)	1,529 (2)	113,6 (1,1)	128,4 (0,4)
DNP $\overline{HCC}$ - β	1,529 (2)	113,5 (1,0)	127,3 (0,4)
<u>Cis</u> -civettone (β)	1,529 (2)	113,7 (1,1)	127,4 (0,3)
DNP $\overline{HTC}$	1,528 (2)	113,3 (0,8)	125,2 (0,1)
<u>Trans</u> -civettone	1,529 (2)	113,4 (0,9)	125,2 (0,1)
DNP $\overline{HM}$ (3)	1,531 (3)	115,1 (2,0)	-
Muscone (3)	1,531 (2)	115,1 (1,9)	-
DNP $\overline{HM}$ (5)	1,531 (3)	115,0 (1,5)	-
Muscone (5)	1,531 (2)	115,2 (1,5)	-
DNP $\overline{HM}$ (6)	1,531 (3)	115,0 (2,1)	-
Muscone (6)	1,532 (3)	115,0 (2,3)	-
DNP $\overline{HM}$ (8)	1,531 (3)	114,9 (1,8)	-
Muscone (8)	1,531 (2)	115,1 (2,0)	-

b) Distribution des énergies de contraintes partielles

Le tableau 5.3 met en évidence la contribution des énergies partielles à l'énergie conformationnelle pour chacune des molécules étudiées. Cette décomposition permet deux observations importantes :

- Dans tous les cas, la contribution principale à l'énergie de contrainte totale de la molécule est due à la déformation des angles de valence.
- Par l'intermédiaire des interactions entre atomes non liés, la présence du substituant DNPH a un effet stabilisant sur l'énergie de contrainte du macrocycle.

Cette deuxième remarque n'implique pas que les composés dérivés aient une énergie de contrainte moindre que leurs homologues cétoniques. Cependant, elle explique pourquoi, dans

notre hypothèse de travail, l'énergie de contrainte du macrocycle est plus basse d'environ 0,8 kcal/mole en présence du substituant.

Tableau 5.3

Composantes de l'énergie conformationnelle pour les muscs macrocycliques étudiés

	E_l	E_a	E_t	E_{nl}	E (kcal/mole)
DNP α HCC- α	1,26	4,73	0,13	-2,21	3,9
<u>Cis</u> -civettone (α)	1,37	4,84	-0,22	-1,67	4,3
DNP β HCC- β	1,32	4,51	0,60	-2,55	3,9
<u>Cis</u> -civettone (β)	1,40	4,69	0,28	-1,30	5,1
DNP α HTC	1,25	3,76	1,08	-2,34	3,8
<u>Trans</u> -civettone	1,35	3,70	0,54	-0,91	4,7
DNP α HM(3)	1,74	6,48	1,02	-2,50	6,7
Muscione (3)	1,81	6,40	1,13	-1,60	7,7
DNP α HM(5)	1,71	5,98	1,24	-2,28	6,7
Muscione (5)	1,80	6,30	-0,01	-0,79	7,3
DNP α HM(6)	1,82	6,45	1,26	-2,15	7,4
Muscione (6)	1,91	6,53	0,94	-1,59	7,8
DNP α HM(8)	1,82	6,04	1,90	-1,43	8,3
Muscione (8)	1,89	6,34	0,53	-0,91	7,9

Pour les dérivés de la civettone, le tableau 5.3 montre que les énergies de contrainte des 3 formes étudiées sont semblables. Dans le cas de l'isomère trans, l'élargissement du cycle dû à la configuration de la double liaison a pour effet de minimiser les répulsions entre H transannulaires et d'amoinir la déformation des angles de valence. Ce gain d'énergie est compensé par une contrainte de torsion plus élevée que celle des isomères cis en raison du plus grand nombre de liaisons à conformation anti-clinale (voir p. 82). Par conséquent, les énergies à courte distance entre atomes non liés (1,4 et 1,5) sont également plus élevées.

Pour les dérivés de la muscone, les formes (3) et (5) peuvent être considérées comme les plus stables et correspondent respectivement aux notations condensées : $[2\ 5\ 2\ 3\ 3]$ et $[3\ 4\ 2\ 3\ 3]$. Les deux autres conformères sont plus énergétiques et nécessitent une notation condensée telle que nous l'avons définie à la p.57 : $[2\ 1\ 4\ 2\ 3\ *\ 4]$ pour la forme (6) et $[3\ 4\ 2\ 3\ *\ 4]$ pour la forme (8). Il est à noter que dans le cas du dérivé DNPHM(8), la contribution du substituant ne suffit pas à compenser les contraintes de torsion imposées par la conformation particulière du cycle. De ce fait, contrairement à tous les autres composés, l'énergie du dérivé est plus élevée que celle de son homologue cétonique.

* * * * *

CONCLUSIONS :

Les muscs macrocycliques que nous avons étudiés (cis et trans-civettone, muscone, exaltolide) possèdent tous un bas point de fusion. Leur recristallisation a nécessité la mise au point de techniques spéciales telles que sublimation, fusion de zone, variation de la température autour du point de fusion. Leurs structures cristallines sont caractérisées par des modes d'empilement désordonnés ne permettant pas de poursuivre les investigations structurales de la géométrie moléculaire. La perturbation des phénomènes de diffraction ainsi que les relations entre paramètres cristallins nous ont permis de démontrer l'existence d'une phase plastique pour tous les muscs étudiés. De plus, les deux isomères de la civettone sont capables de former des cristaux mixtes. Pour ces derniers, ainsi que pour les cristaux de cis-civettone pure, le domaine plastique semble assez étendu puisqu'à -120°C les propriétés monocristallines ne sont pas altérées et les intensités diffractées conservent une équivalence propre au système quadratique observé à température ambiante.

La méthode de diffraction des rayons X est peu adaptée à l'étude de la phase plastique puisqu'aucune information précise sur l'occupation des sites atomiques au sein de la maille ne peut être obtenue par les techniques de résolution courantes. L'analyse théorique de l'empilement d'un modèle moléculaire est également inapte à fournir des résultats dans ce cas puisqu'il est exclu d'envisager le mode d'empilement d'une molécule ne possédant pas la symétrie du site (position spéciale). Néanmoins, une synthèse des résultats de minimisation de l'énergie d'empilement et des données radiocristallographiques nous a permis d'obtenir, pour la cis-civettone, un modèle moléculaire diffus de dimensions compatibles avec celles de la molécule.

Pour la muscone et l'exaltolide, l'étude n'a pas été poursuivie jusqu'à ce stade en raison du faible nombre de données significatives et de l'incertitude liée au choix du groupe d'espace. Ces 2 muscs cristallisent dans des systèmes orthorhombiques caractérisés par des paramètres cristallographiques voisins et par un nombre de molécules par maille incompatible avec leur symétrie interne. Nous avons pu montrer que leur mode d'empilement pouvait être défini par un système hexagonal compact assimilable à un empilement de sphères et caractéristique de la phase plastique. Ces phénomènes sont également observés pour les cyclopenta- et cyclohexadécanone. Dans tous les cas, la forme elliptique des molécules et les dimensions de la maille unitaire suggèrent un désordre statistique autour d'un axe perpendiculaire au plan moyen de la molécule plutôt que parallèle à ce dernier.

Un des buts de notre recherche étant d'étudier la conformation des muscs macrocycliques, plusieurs dérivés ont été synthétisés afin d'obtenir des structures ordonnées. Seuls les dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones (DNPH) nous ont permis d'obtenir des monocristaux adéquats. Il est intéressant de noter que parmi tous les dérivés envisagés, le substituant DNPH est le plus volumineux. Ainsi, nous pouvons penser que l'état désordonné observé sur les cétones macrocycliques se maintient jusqu'à ce que la taille du substituant soit assez importante pour empêcher toute rotation ou distribution aléatoire des molécules les unes par rapport aux autres lors de la croissance cristalline.

Du point de vue cristallographique, la configuration particulière du substituant DNPH a engendré quelques difficultés au niveau de la résolution structurale par les méthodes directes. En effet, pour deux des substances étudiées, nous avons observé des phénomènes de translation conduisant à de fausses solutions et à l'annihilation des phases du fragment macrocyclique dans les E-maps. Ces derniers présentaient alors un ensemble de pics coplanaires distribués en mosaïque hexagonale de dimension plus grande que le fragment DNPH lui-même.

Nous avons pu mettre en évidence l'existence d'un polymorphisme pour les dérivés DNPH de la cis-civettone. Les deux formes observées (DNPHCC- α et β) cristallisent dans des systèmes tricliniques ($P\bar{1}$) et sont caractérisées par des conformations différentes. Le dérivé DNPH de la trans-civettone (DNPHTC) adopte un système cristallin monoclinique ($P2_1/c$) et sa résolution par les méthodes directes n'a pas donné lieu aux ambiguïtés observées pour les dérivés cis lors de la reconnaissance des fragments moléculaires au sein des E-maps.

Les profils moléculaires des 3 macrocycles (α -cis, β -cis et trans-civettone) sont très proches et expliquent l'obtention de cristaux mixtes entre composés non dérivés.

Le dérivé DNPH de la muscone (DNPHM) cristallise également dans un système triclinique ($P\bar{1}$) et sa résolution structurale a donné lieu à plusieurs difficultés. Des désordres localisés ont été observés sur le fragment macrocyclique; mais les positions des sites désordonnés ont pu être affinées. Ces désordres partiels nous ont permis de définir 8 conformations de géométrie raisonnable.

Pour tous les dérivés des muscs macrocycliques étudiés, la conformation du macrocycle peut être décrite par une suite de fragments comprenant plusieurs atomes coplanaires.

Une notation symbolique simple a été proposée qui permet de définir la suite caractéristique de ces fragments pour chaque conformation. La construction géométrique consistant à relier le milieu des liaisons de chaque fragment plan montre que tous les macrocycles peuvent être schématisés par un polygone irrégulier à 5 côtés sauf l'isomère trans de la civettone où la figure ainsi obtenue est un polygone à 6 côtés.



Structure schématique des macrocycles pour les différentes conformations des dérivés de la cis-civettone et de la muscone



Structure schématique du macrocycle pour le dérivé de la trans-civettone

Il nous faut rappeler ici que l'isomère trans de la civettone joue le rôle d'intrus dans la série des muscs macrocycliques naturels puisqu'il est obtenu uniquement par synthèse en laboratoire.

Toutes les structures cristallines des dérivés DNPH étudiés dans ce travail sont caractérisées par des empilements moléculaires analogues : au sein de la maille, les molécules s'associent deux à deux, leur groupement aromatique étant parallèle l'un par rapport à l'autre. Ce mode d'empilement minimise les interactions entre substituants et macrocycles puisque les contacts intermoléculaires ont lieu essentiellement entre groupes de même nature.

La flexibilité relative des macrocycles a conduit à l'obtention de certains paramètres géométriques s'écartant quelque peu des valeurs communément admises pour des molécules organiques de ce type. Néanmoins, nous nous estimons satisfaits des résultats obtenus puisque les écarts observés sur quelques longueurs de liaison et angles de valence n'affectent pas la conformation générale des macrocycles. En ce qui concerne la géométrie moléculaire du substituant, une bonne corrélation a été observée entre les différentes structures en excluant le dérivé de la muscone où la géométrie apparente du groupe DNPH subit les conséquences des désordres partiels observés sur le macrocycle. L'analyse conformationnelle des groupements DNPH montre avec évidence la déformation du noyau aromatique induite par la substitution.

Des calculs relevant de la mécanique moléculaire ont été effectués sur les 4 molécules à partir des géométries observées. L'optimisation de géométrie des macrocycles dérivés et de leurs homologues cétoniques nous a permis de montrer que le substituant n'affecte pas fortement la conformation du macrocycle. Dans tous les cas, l'interaction entre substituant

et macrocyclo a lieu essentiellement entre 2 H portés par les atomes de carbone en α et β de C(1) et l'hydrogène du groupement hydrazo. Cette interaction modifie l'angle de torsion de la liaison entre les C en α et β de C(1) d'environ 6° en moyenne pour tous les composés. D'une manière générale, l'influence du substituant sur le macrocyclo se manifeste par une stabilisation de l'énergie de contrainte de ce dernier d'environ 0,8 kcal/mole due principalement aux interactions entre atomes non liés. Les désordres locaux observés pour la DNPHM ayant occasionné un manque de précision des résultats cristallographiques, ont tout de même représenté un gain important d'information pour les calculs de mécanique moléculaire. Les 8 conformations proposées à partir des résultats cristallographiques ont convergé, après optimisation 'Force Field' vers 4 formes principales d'énergies voisines (~ 7 kcal/mole). Les énergies de contraintes après optimisation des différentes formes de la civettone sont semblables (~ 4 kcal/mole) bien que pour l'isomère trans, la répulsion entre H transannulaires soit plus faible en raison de la configuration du fragment oléfinique.

Dans l'optique d'une théorie stéréochimique de l'olfaction, nos résultats confirment les propositions de Amoore puisque tous les macrocycles étudiés s'inscrivent parfaitement (voir annexe III) dans la cavité proposée comme site récepteur des molécules responsables de l'odeur de musc. Une petite restriction est à envisager pour la trans-civettone dont le profil moléculaire est légèrement plus large et nécessiterait un rapport " grand axe/petit axe " de l'ellipse plus proche de l'unité. Il serait toutefois intéressant de comparer ses qualités olfactives à celles de l'isomère cis. D'autre part, il est à noter que pour les différentes conformations de la muscone, l'encombrement stérique du groupe méthyl ne permet pas à celui-ci d'être inclus dans une telle cavité elliptique.

Comme nous l'avons vu, la conformation de tous les composés autres que la trans-civettone peut être schématisée par un polygone à 5 côtés, dont l'un est formé d'une chaîne linéaire plus longue que les autres. Cette chaîne linéaire est toujours adjacente au fragment plan comprenant le groupe carbonyle. D'autre part, toutes les structures que nous avons étudiées sont centrosymétriques et incluent donc la présence d'énantiomères ; mais si, lors de la biosynthèse de ces substances, un seul des énantiomères est formé, la présence de cette longue chaîne linéaire peut être considérée comme un critère supplémentaire à la discrimination de l'odeur et suggère une asymétrie de forme pour le site récepteur.

Finalement, nous pensons qu'une étude systématique des muscs à noyau benzénique substitué serait profitable puisque ceux-ci possèdent une structure rigide et ne nécessiteraient pas forcément la synthèse d'un dérivé pour leur étude structurale.

PARAMETRES CRISTALLOGRAPHIQUES

Formule brute	C ₁₇ H ₃₀ O
Poids moléculaire (gr/mole)	250,43
Point de fusion (°C)	31 - 32
Solvant de recristallisation	-----
a (Å)	10,016 (50)
b (Å)	10,016 (50)
c (Å)	33,577 (16)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Système cristallin	quadratique
Groupe d'espace	I4 ₁
Volume (Å ³)	3368,45
Z	8
μ (cm ⁻¹)	0,5840
F ₀₀₀	1120
d _{obs} ³⁷ (gr/cm ³)	0,9137
d _{calc} ³ (gr/cm ³)	0,987

CONDITIONS DE MESURE

Température (°C)	-50
Longueur d'onde (Å)	0,7107
Mode de balayage	$\theta - 2\theta$
Nombre de balayages par pic	1
Vitesse de balayage (°/s)	0,01
Largeur de balayage (°)	0,8
Divergence du compteur: H - V (°)	2 - 1,5
Domaine angulaire: $\theta_{\min} - \theta_{\max}$ (°)	3 - 21
Mode de mesure du bruit de fond [*]	2
Nombre de réflexions de référence	2
Fréquence de mesure des références (min)	60
Nombre de réalignements	0
Nombre de réflexions mesurées	1206
Nombre de réflexions indépendantes	603
Nombre de réflexions avec $ F_o \geq \sigma(F_o)$	252
Nombre de réflexions avec $ F_o \geq 2\sigma(F_o)$	160

[*] BMO (voir annexe IV)

PARAMÈTRES CRISTALLOGRAPHIQUES

Formule brute	$C_{17}H_{30}O$
Poids moléculaire (gr/mole)	250,43
Point de fusion (°C)	31 - 32
Solvant de recristallisation	-----
a (Å)	9,952 (35)
b (Å)	9,952 (35)
c (Å)	32,785 (13)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Système cristallin	quadratique
Groupe d'espace	$I4_1$
Volume (Å ³)	3247,1
Z	8
μ (cm ⁻¹)	0,5840
F ₀₀₀	1120
d_{obs}^{37} (gr/cm ³)	0,9137
d_{calc}^t (gr/cm ³)	1,024

CONDITIONS DE MESURE

Température (°C)	-120
Longueur d'onde (Å)	0,7107
Mode de balayage	$\theta - 2\theta$
Nombre de balayages par pic	1
Vitesse de balayage (°/s)	0,02
Largeur de balayage (°)	1,3
Divergence du compteur: H - V (°)	1 - 1,5
Diamètre angulaire $\theta_{min} - \theta_{max}$ (°)	3 - 20
Mode de mesure du bruit de fond [*]	2
Nombre de réflexions de référence	2
Fréquence de mesure des références (min)	30
Nombre de réalignements	1
Nombre de réflexions mesurées	736
Nombre de réflexions indépendantes	731
Nombre de réflexions avec $ F_o \geq \sigma(F_o)$	331
Nombre de réflexions avec $ F_o \geq 2\sigma(F_o)$	233

[*] BMO (voir annexe IV)

PARAMETRES CRISTALLOGRAPHIQUES

Formule brute	$C_{15}H_{28}O_2$
Poids moléculaire (gr/mole)	240,39
Point de fusion ($^{\circ}C$)	32
Solvant de recristallisation	----
a (σ a) ($\text{\AA}$)	8,688 (4)
b (σ b) ($\text{\AA}$)	16,706 (7)
c (σ c) ($\text{\AA}$)	5,498 (2)
α ($^{\circ}$)	90
β ($^{\circ}$)	90
γ ($^{\circ}$)	90
Système cristallin	Orthorhombique
Groupe d'espace	(Pnn2)
Volume ($\text{\AA}^3$)	797,99
Z	2
μ (cm^{-1})	0,686
F_{000}	268
d_{obs}^{20} (gr/cm^3)	0,948
d_{calc}^t (gr/cm^3)	1,00

CONDITIONS DE MESURE

Température ($^{\circ}C$)	0
Longueur d'onde ($\text{\AA}$)	0,7107
Mode de balayage	$\theta - 2\theta$
Nombre de balayages par pic	1
Vitesse de balayage ($^{\circ}/s$)	0,015
Largeur de balayage ($^{\circ}$)	1,1
Divergence du compteur: $H - V$ ($^{\circ}$)	2 - 1,5
Domaine angulaire: $\theta_{\min} - \theta_{\max}$ ($^{\circ}$)	3 - 21
Mode de mesure du bruit de fond	2
Nombre de réflexions de référence	2
Fréquence de mesure des références (min)	60
Nombre de réalignements	0
Nombre de réflexions mesurées	719
Nombre de réflexions indépendantes	340
Nombre de réflexions avec $ F_o \geq \sigma(F_o)$	112
Nombre de réflexions avec $ F_o \geq 2\sigma(F_o)$	78

[*] BMO (voir annexe IV)

PARAMETRES CRISTALLOGRAPHIQUES

Formule brute	$C_{16}H_{30}O$
Poids moléculaire (gr/mole)	238,42
Point de fusion ($^{\circ}C$)	-15
Solvant de recristallisation	----
a (σ a) ($\text{\AA}$)	5,560 (4)
b (σ b) ($\text{\AA}$)	8,176 (6)
c (σ c) ($\text{\AA}$)	17,168 (20)
α ($^{\circ}$)	90
β ($^{\circ}$)	90
γ ($^{\circ}$)	90
Système cristallin	orthorhombique
Groupe d'espace	?
Volume ($\text{\AA}^3$)	780,43
Z	2
μ (cm^{-1})	0,587
F_{000}	268
d_{20}^{20} (gr/cm^3)	0,922
$d_{\text{obs}}^{\dagger}$ (gr/cm^3)	1,014
$d_{\text{calc}}^{\dagger}$ (gr/cm^3)	

CONDITIONS DE MESURE

Température ($^{\circ}C$)	-100
Longueur d'onde ($\text{\AA}$)	0,7107
Mode de balayage	$\theta - 2\theta$
Nombre de balayages par pic	1
Vitesse de balayage ($^{\circ}/s$)	0,05
Largeur de balayage ($^{\circ}$)	2
Divergence du compteur: H - V ($^{\circ}$)	2 - 1,5
Mode de mesure du bruit de fond [$^{\circ}$]	0 / 5
Damaine angulaire: $\theta_{\min} - \theta_{\max}$ ($^{\circ}$)	3 - 15
Nombre de réflexions de référence	1
Fréquence de mesure des références (min)	120
Nombre de réalignements	4
Nombre de réflexions mesurées	604
Nombre de réflexions indépendantes	142
Nombre de réflexions avec $ F_o \geq 2\sigma(F_o)$	78

[*] BMO (voir annexe IV)

(paramètres cristalllographiques : voir p. 45)

	DNP HCC - α	DNP HCC - β
Température ($^{\circ}\text{C}$)	-100	20
Longueur d'onde ($\text{\AA}$)	0,7107	0,7107
Mode de balayage	$\theta - 2\theta$	$\theta - 2\theta$
Nombre de balayages par pic	1	1
Vitesse de balayage ($^{\circ}/\text{s}$)	0,02	0,02
Largeur de balayage ($^{\circ}$)	1,4	1
Divergence du compteur: $H - V$ ($^{\circ}$)	2 - 1,5	1 - 1,5
Mode de mesure du bruit de fond [$^{\circ}$]	0 / 5	2
Domaine angulaire: $\theta_{\min} - \theta_{\max}$ ($^{\circ}$)	3 - 20	3 - 20
Nombre de réflexions de référence	3	3
Fréquence de mesure des références (min)	120	60
Nombre de réalignements	0	0
Nombre de réflexions mesurées	2119	2273
Nombre de réflexions indépendantes	2119	2273
Nombre de réflexions avec $ F \geq 2\sigma(F_0)$	1421	1656

[*] BMO (voir annexe IV)

PARAMETRES CRISTALLOGRAPHIQUES

CONDITIONS DE MESURE

Formule brute	$C_{23}H_{34}N_4O_4$	Température ($^{\circ}C$)	20
Poids moléculaire (gr/mole)	430,55	Longueur d'onde ($\text{\AA}$)	0,7107
Point de fusion ($^{\circ}C$)	103,5	Mode de balayage	$\theta - 2\theta$
Solvant de recristallisation	acétonitrile	Largeur de balayage ($^{\circ}$)	1,3
a (σa) ($\text{\AA}$)	8,364 (2)	Vitesse de balayage ($^{\circ}/s$)	0,02
b (σb) ($\text{\AA}$)	7,971 (1)	Divergence du compteur: $H - V$ ($^{\circ}$)	2 - 1,5
c (σc) ($\text{\AA}$)	36,025 (8)	Mode de mesure du bruit de fond [$*$]	2
α ($^{\circ}$)	90	Nombre de réflexions de référence	3
β ($\sigma \beta$) ($^{\circ}$)	91,44 (2)	Fréquence de mesure des références (min)	60
γ ($^{\circ}$)	90	Nombre de réalignements	0
Système cristallin	monoclinique	Nombre de réflexions mesurées	2381
Groupe d'espace	$P2_1/c$	nombre de réflexions indépendantes	2286
Volume ($\text{\AA}^3$)	2401,01	Nombre de réflexions avec $ F_o \geq 2 \sigma(F_o)$	1597
Z	4	Danaïne angulaire: $\theta_{\min} - \theta_{\max}$ ($^{\circ}$)	3 - 20
μ (cm^{-1})	0,890		
F_{000}	928		
d_{obs}^{20} (gr/cm^3)	1,204		
d_{calc}^{20} (gr/cm^3)	1,191		

[*] BMO (voir annexe IV)

PARAMETRES CRISTALLOGRAPHIQUES

Formule brute	$C_{22}H_{34}N_4O_4$
Poids moléculaire (gr/mole)	418, 54
Point de fusion ($^{\circ}C$)	121, 5
Solvant de recristallisation	acétone
a (σa) ($\text{\AA}$)	8, 015 (4)
b (σb) ($\text{\AA}$)	8, 235 (2)
c (σc) ($\text{\AA}$)	17, 409 (4)
α ($\sigma \alpha$) ($^{\circ}$)	102, 69 (4)
β ($\sigma \beta$) ($^{\circ}$)	93, 86 (3)
γ ($\sigma \gamma$) ($^{\circ}$)	96, 03 (3)
Système cristallin	triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$
Volume ($\text{\AA}^3$)	1109, 94
Z	2
F_{000}	452
μ (cm^{-1})	0, 910
d_{20}^{20} (gr/cm^3)	1, 220
d_{obs}^3	
d_{calc}^3 (gr/cm^3)	1, 252

CONDITIONS DE MESURE

Température ($^{\circ}C$)	-50
Longueur d'onde ($\text{\AA}$)	0, 7107
Mode de balayage	$\theta - 2 \theta$
Nombre de balayages par pic	2
Vitesse de balayage ($^{\circ}/s$)	0, 05
Largeur de balayage ($^{\circ}$)	1, 5
Divergence du compteur: $H - V$ ($^{\circ}$)	2 - 1, 5
Mode de mesure du bruit de fond [*]	0 / 5
Nombre de réflexions de référence	3
Fréquence de mesure des références (min)	120
Nombre de réalignements	10
Nombre de réflexions mesurées	2063
Nombre de réflexions indépendantes	2062
Nombre de réflexions avec $ F_o \geq 2\sigma(F_o)$	1132
Datamine angulaire: $\theta_{\min} - \theta_{\max}$	3 - 20

[*] BMO (voir annexe IV)

ANNEXE II

RAPPEL ET APPLICATION AU GROUPE D'ESPACE $I4_1$ DE QUELQUES NOTIONS RELATIVES AUX METHODES DIRECTES

Les phases qui sont déterminées par les méthodes statistiques dépendent, en dernière analyse, de la position des atomes dans l'unité asymétrique exprimée relativement à un point du réseau cristallin choisi comme origine. Il existe un ensemble de réflexions dont la phase ne change pas lorsque l'on change cette origine. Les réflexions obéissant à ce critère ont des phases dites semi-invariantes et peuvent être définies explicitement en termes de vecteurs et modules semi-invariants [31].

Soit $\underline{S}(J)$ la matrice des vecteurs semi-invariants J ; alors, le produit de cette matrice avec un vecteur primitif $(H', K', L') = \underline{H}^*$ d'une réflexion donnée engendre un vecteur qui, pris en base modulo ω , donne un vecteur (U, V, W) . Si toutes les composantes de ce vecteur sont nulles, la réflexion a une phase semi-invariante et ne peut pas être utilisée pour définir l'origine.

Si, comme c'est le cas pour la $\underline{cis}$ -civettone, le groupe d'espace est centré, le vecteur primitif $\underline{H}^*$ doit être calculé en transformant les indices de la réflexion par l'intermédiaire d'une matrice $\underline{I}$ qui est fonction du type de réseau. Dans le cas du groupe $I4_1$ nous avons :

$$\underline{I} \cdot \underline{H} = \underline{H}^* \quad \text{soit :}$$

$$\begin{pmatrix} -1/2 & 1/2 & 1/2 \\ 1/2 & -1/2 & 1/2 \\ 1/2 & 1/2 & -1/2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} H \\ K \\ L \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} H' \\ K' \\ L' \end{pmatrix}$$

Le vecteur semi-invariant est $(H + K)$ soit : $\underline{S} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$

et le module est (∞) soit : $\begin{pmatrix} \infty \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$

Prenons comme exemple les réflexions $(2 \ -1 \ 1)$ et $(7 \ -5 \ 0)$:

$$T \cdot \begin{pmatrix} 2 \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 \\ 2 \\ 0 \end{pmatrix} = \text{vecteur primitif } (H^*)$$

$$\underline{SI} \cdot H^* = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} -1 \\ 2 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \bmod \begin{pmatrix} \infty \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$(2 \ -1 \ 1)$ n'est donc pas un semi-invariant de structure puisque U, V et W ne sont pas tous identiquement nuls.

Pour la réflexion $(7 \ -5 \ 0)$ nous avons :

$$T \cdot \begin{pmatrix} 7 \\ -5 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -6 \\ 6 \\ 1 \end{pmatrix} ; \quad \underline{SI} \begin{pmatrix} -6 \\ 6 \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \bmod \begin{pmatrix} \infty \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

La réflexion $(7 \ -5 \ 0)$ est donc un semi-invariant de structure et par conséquent ne pourra être utilisée pour définir l'origine.

Il reste maintenant à fixer les critères permettant de choisir des réflexions qui pourront définir l'origine. J étant le nombre de vecteurs utilisés dans $\underline{SI}$, il est nécessaire de fixer J phases linéairement indépendantes qui ne sont pas des semi-invariants pour définir l'origine. En pratique, les valeurs U, V, W qui sont prises en considération sont introduites dans un déterminant de dimension $J \times J$ dont la valeur doit être ± 1 afin de satisfaire à la condition d'indépendance linéaire.

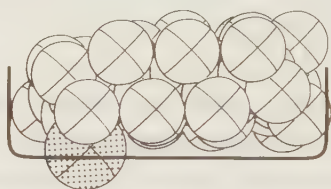
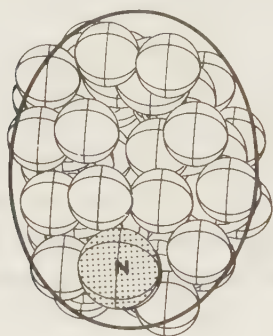
Dans notre cas, on voit qu'un seul vecteur semi-invariant entre dans la matrice $\underline{SI}$ soit $(H+K)$ et que, par conséquent, le problème se résume à calculer la valeur d'un déterminant à une dimension qui ne fait intervenir que la composante U dont la valeur doit être ± 1 :

$$||U|| = \pm 1$$

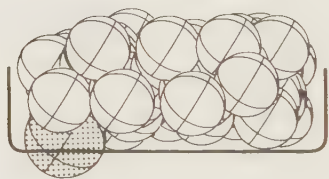
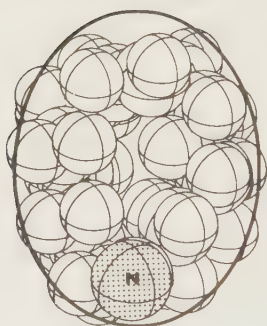
ANNEXE III

INSERTION DES MUSCS MACROCYCLIQUES ETUDIES DANS LA CAVITE PROPOSEE
PAR AMOORE COMME SITE RECEPTEUR

Vues perpendiculaires et parallèles aux plans moyens des macrocycles. Le rayon des sphères est égal au rayon de Van der Waals des atomes correspondants. Les figures en trait plein représentent le site récepteur des molécules responsables de l'odeur de musc tel que le suggère Amoore [14] ("grand axe/petit axe" de l'ellipse : 11,5/9 Å).

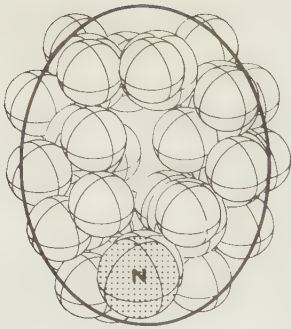


DNP-HCC- α (*)

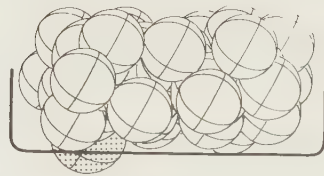
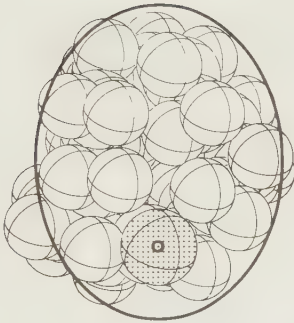


DNP-HCC- β . (*)

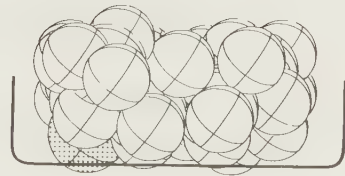
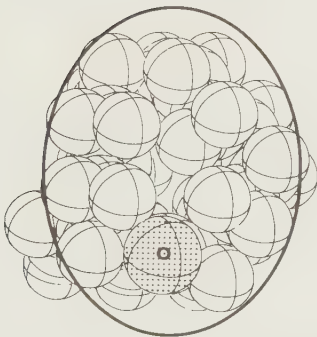
(*) Structures observées à partir des dérivés DNPH.



DNPHTC (*)



MUSCONE(3) (**)



MUSCONE(5) (**)

(*) Structures observées à partir des dérivés DNPH

(**) Structures optimisées des cétones à partir des observations fournies par leurs dérivés DNPH

ANNEXE IV :

CONDITIONS ET DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES GENERALES

Les considérations énumérées ci-dessous s'appliquent à toutes les structures cristallines et moléculaires envisagées dans ce travail :

- Les mesures d'intensités ont été effectuées sur un diffractomètre automatique à 4 cercles Philips PW 1100 équipé d'un monochromateur au graphite et d'un compteur à scintillation. Un dispositif de refroidissement à jet d'azote (Leybold-Heraeus NCD 1) y a été rattaché pour les mesures à basse température.
- Lors de la réduction des données, les intensités ont été corrigées pour les phénomènes de Lorentz et de polarisation. Aucune correction d'absorption n'a été envisagée.
- Une mesure précise de l'angle 2θ d'au moins 30 réflexions nous a permis, par un calcul de moindres carrés (PARAM (X-RAY 76)) d'obtenir les paramètres exacts de la maille.
- Le mode de mesure des bruits de fond (BMO) mentionné dans l'annexe I a été de deux types :

$$\text{BMO} = 2 : \quad \text{Temps de mesure du bruit de fond} = (t/2) \cdot \sqrt{l_{bf}/l_{pic}} \quad \text{ou}$$

t = temps de balayage du pic (sec)

l_{bf} = nombre de coups/sec enregistrés lors d'une mesure préliminaire (5 sec) du bruit de fond.

l_{pic} = Intensité nette du pic (coups)

$\text{BMO} = 0/n$: Le temps de comptage du bruit de fond est fixé à n sec. pour toutes les réflexions. (voir réf. 56)

- Une description complète des programmes du système X-RAY figure dans le manuel d'instructions de celui-ci. [24 ; 29]
- Les dessins illustrant les structures cristallines ou moléculaires ont été exécutés d'après les données du programme ORTEP de Johnson [45] à l'aide d'un traceur BENSON.

- Une liste des facteurs de structure peut être obtenue, sur demande, à l'adresse suivante :

Département de chimie organique

Université de Genève

SCIENCES II

30, quai Ernest Ansermet

1211 GENEVE 4

REFERENCES :

- [1] A.C.J.Wilson, *Nature* 150, 151 (1942)
- [2] R.F.Stewart, E.R.Davidson & W.T.Simpson, *J. Phys. Chem.* 42, 3175 (1965)
- [3] D.T.Cromer, "International Tables for X-Ray Crystallography", Knoch Press, Birmingham 1974, Vol. IV, Tab. 2.3.1
- [4] D.E.Williams, *Acta Cryst.* A25, 464 (1969)
- [5] D.E.Williams, *Science* 147, 605 (1965)
- [6] D.E.Williams, *J. Chem. Phys.* 47, 4680 (1967)
- [7] E.Giglio, *Nature* 222, 339 (1969)
- [8] L.Ruzicka, *Helv.* 9, 230 (1926)
- [9] H.Hunsdiecker, *Ber.* 76, 142 (1943)
- [10] M.Stoll, *Helv.* 30, 1401 (1947)
- [11] a) M.Stoll & A.Rouvé, *Helv.* 30, 2019 (1947)
b) M.Stoll, J.Hulstkamp & A.Rouvé, *Helv.* 31, 543 (1948)
c) M.Stoll & A.Commarmond, *Helv.* 31, 554 (1948)
- [12] R.W.Moncrieff, "The Chemical Senses", 2nd. Ed. (1951) London, Leonard Hill Ltd.
- [13] G.Ohloff, *La Recherche*, 1068 (déc. 1971)
- [14] a) J.E.Amoore, *Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc., Suppl* 37, 2 (1962)
b) J.E.Amoore, J.W.Johnston & M.Rubin, *Sci. Amer.*, 42 (1964)
- [15] M.G.J.Beets, *La France et ses parfums* 10, 113 (1967)
- [16] H.Boelens, *Struct. Act. Relat. Chemoreception, Proc. Symp.*, 197 (1976)
- [17] J.Dale, *Acta Chem. Scand.* 27, 1115 (1973)
- [18] J.Dale, *J. Chem. Soc.*, 93 (1963)
- [19] J.Dale, *Acta Chem. Scand.* 27, 1130 (1973)

- [20] J.D.Dunitz, "Perspectives in Structural Chemistry", Vol 2, Wiley, pp 1-70 (1969)
- [21] A.I.Kitaigorodsky, "Molecular Crystals and Molecules", Academic Press Inc., 94 (1973)
- [22] A.I.Kitaigorodsky, idem, p.18
- [23] H.D.Flack, Description du programme 'TRIX' (1974)
(supplément au programme X-Ray 72, voir réf. 24)
- [24] J.M.Stewart, G.J.Kruger, H.L.Hammon, C.Dickinson & S.R.Hall,
X-Ray System for Crystallographic Programs 1972, Version of June, Technical
Report TR-192 of the Computer Science Center, University of Maryland, U.S.A.
- [25] P.Main, M.M.Woolfson, L.Lessinger, G.Germain & J.P.Declercq, (1974).
"MULTAN 74", A System of computer Programs for the Automatic Solution of
Crystal Structures from X-ray Diffraction Data.
- [26] D.Voet, Program "STATISTX", Version of marc 1970. Dpt. of Chemistry,
University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa. 19104
- [27] E.R.Howells, D.C.Phillips & D.Rodgers, Acta Cryst. 3, 210 (1950)
- [28] J.H.Andose & K.Mislow, J. Amer. Chem. Soc. 96, 2168 (1974)
- [29] J.M.Stewart, P.A.Machin, C.W.Dickinson, H.L.Hammon, H.Heck &
H.D.Flack, X-Ray System for crystallographic Programs, Version of 1976,
Technical Report TR-446 of the Computer Science Center, University of
Maryland, U.S.A.
- [30] J.Karle, Acta Cryst. B34, 182 (1968)
- [31] J.Karle, Proc. (I.U.C.R. International Summer School on Crystallographic
Computing, Ottawa, Aug. 1969) in "Crystallographic Computing", Ed.
F.R.Ahmed, Munksgaard, 1970
- [32] F.R.Ahmed & S.R.Hall, "Crystallographic Computing Techniques"
Ed. F.R.Ahmed, 71 (1976)
- [33] J.Timmermans, J. Phys. Chem. Solids 18, 1 (1961)
- [34] A.I.Kitaigorodsky, "Molecular Crystals and Molecules", Academic Press
Inc., 89 (1973)

- [35] W.J.Dunning, J. Phys. Chem. Solids 18, 21 (1961)
- [36] W.H.Zachariasen, "Theory of X-Ray Diffraction in Crystals", John Wiley and Sons, Inc., New York, 223 (1945)
- [37] B.Post, R.S.Schwartz & I.Fankuchen, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5113 (1951)
- [38] M.Renaud & R.Fourme, Bull. Soc. fr. Miner. Crist. 89, 243 (1966)
- [39] P.Groth, Acta Chem. Scand. A30, 294 (1976)
- [40] J.Karle & H.Hauptman, Acta Cryst. 3, 181 (1950)
- [41] P.Sykes, "Initiation aux mécanismes réactionnels en chimie organique", Dunod université, Paris (1969)
- [42] H.Lipson & M.M.Woolfson, Acta Cryst. 5, 680 (1952)
- [43] M.Tabata, Y.Takada & A.Suzuki, Chemistry Letters, Pub. by the Chem. Soc. of Japan, 1019 (1972)
- [44] Shamaker, Waser, March & Bergman, Acta Cryst. 12, 600 (1959)
- [45] C.K.Johnson, "ORTEP", Oak Ridge National Laboratory Report ONRL-3794 (1970)
- [46] C.Borgen & J.Dale, Chem. Comm., 1340 (1970)
- [47] J.Karle, Acta Cryst. B28, 820 (1972)
- [48] D.A.Langs, Acta Cryst. A31, 543 (1975)
- [49] M.Cotrait & P.Marseau, Acta Cryst. B32, 2993 (1976)
- [50] A.Damenicano, A.Vaciago & C.Coulson, Acta Cryst. B31, 221 (1975)
- [51] idem, p.1630
- [52] O.L.Carter, A.T.McPhail & G.A.Sim, J. Chem. Soc. A, 822 (1966)
- [53] a) Y.Wang, R.H.Blessing, F.K.Ross & P.Coppens, Acta Cryst. B32, 572 (1976)
b) P.Coppens & M.S.Lehman, Acta Cryst. B32, 1777 (1976)
- [54] A.S.Bailey & C.K.Prout, J. Chem. Soc., 4867 (1965)
- [55] a) K.N.Trueblod, E.Goldish & J.Donohue, Acta Cryst. 14, 1009 (1961)
b) P.Coppens & G.M.J.Schmidt. Acta Cryst. 18, 654 (1965)

- c) J.Trotter & C.J.Williston, *Acta Cryst.* 21, 285 (1966)
- d) G.J.Palenik, J.Donohue & K.N.Trueblood, *Acta Cryst.* B34, 1139 (1968)
- [56] "Users Manual PW 1100"= Scientific and Analytical Equipment, Philips, Eindhoven
- [57] F.A.L.Anet, A.K.Cheng & Jøstein Krane, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 7877 (1973)
- [58] E.Parthé, "Cristallographie générale", laboratoire de cristallographie aux rayons X, Université de Genève, I-52 (1977)
- [59] J.Potenza, D.Mastropaolo, D.Gallaher & T.Henderson, *Acta Cryst.* B31, 1975 (1975)
- [60] M.J.Begley, L.Crambie, D.J.Simmonds & D.A.Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1230 (1974)
- [61] N.L.Allinger, M.T.Tribble, M.A.Miller & D.H.Wertz, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 1637 (1971)
- [62] N.L.Allinger, M.T.Tribble & M.A.Miller, *Tetrahedron* 28, 1173 (1972)
- [63] W.L.Jorgensen & L.C.Allen, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 567 (1971)
- [64] a) J.E.Williams, P.J.Stang & P.v.R.Schleyer, *Ann. Rev. Phys. Chem.* 19, 531 (1968)
- b) E.M.Engler, J.D.Andose & P.v.R.Schleyer, *J. Amer. Chem.Soc.* 95, 8005 (1973)
- [65] P.Groth, *Acta Chem. Scand.* A28, 294 (1974)
- [66] G.Samuel & R.Weiss, *Tetrahedron Letters* 33, 2803 (1969)
- [67] M.J.Buerger, "Crystal-Structure Analysis", Wiley, 1960, pp 152-194

ISBN 3 260 04355 1

